جامعـــــــــــة دمشـــــــــــــق
كليـــــــــــــة الصـــيدلـــــــــة
قسم الصيدلانيات و التكنولوجيا الصيدلية

تحري البلورات التشاركية لمجموعة مختلفة من الأدوية المضادة للاكتئاب

Screening for pharmaceutical co-crystals of antidepressants

بحث علمي أعد لنيل درجة الماجستير في الصيدلة الصناعية

إعداد الصيدلاني
محمد بلال إدلبي

باشراف الدكتور
محمد أمين محمد

ومشاركة الأستاذ الدكتور
أنطون اللحام

العام الدراسي 2010-2011 م

المحتويات

أولاً – الدراسة النظرية

١– مقدمة Introduction

تواجه الصناعة الصيدلانية حالياً العديد من التحديات للحصول على أطوار بلورية ذات خواص فيزكيميائية مناسبة (من الذوبانية solubility، سرعة الذوبان dissolution rate، درجة الانصهار melting point، الميل لامتصاص الرطوبة moisture sorption tendency، وقابلية انضغاط compactability مرغوبة لكل من المواد الفعالة أو السواغات excipients)، حيث أن هذه الخواص تضمن سلامة ونجاعة الأشكال الصيدلانية للمواد الدوائية لأن فعالية الدواء غالباً ما تعتمد على الخواص الفيزيائية للشكل الجرعي.

لذلك فإن الشركات الصيدلانية تقوم بجهود ضخمة وتنفق ميزانيات كبيرة لاكتشاف أطوار بلورية جديدة قد تكون أفضل من الأطوار المكتشفة للمواد الصيدلانية.[1][2]

وبما أن معظم المواد الصيدلانية الفعالة هي بلورات صلبة بدرجة حرارة الغرفة، فغالباً ما يتم إعطائها للمريض بأشكال جرعية صلبة كالأقراص tablet والكبسولات capsule، حيث أن الأشكال الصلبة تعتبر أشكال سهلة التناول من قبل المريض ومنخفضة الكلفة وغالباً ما تكون ثابتة stable أثناء التخزين الطويل نسبياً سواء للمواد الفعالة أو للمنتج الدوائي drug product.[3]

ولذلك فإن الشكل الصلب وخاصة الشكل البلوري الأكثر ثباتاً من الناحية الترموديناميكية thermodynamic stable غالباً ما يكون هو المفضل، ولكن هذا الشكل البلوري الثابت للمركب الأصلي parent compound قد يُظهر ذوبانية solubility أو سرعة ذوبان dissolution rate غير كافية في الأوساط الحيوية، مما يؤدي لإبطاء معدل الامتصاص الفموي الذي يؤدي بدوره إلى توافر حيوي غير مقبول بأكثر الحالات، وللتغلب على هذه المشكلة يتم استخدام أطوار صلبة أخرى للأدوية.[4][5]

ففي بعض الحالات تم تحويل الطور البلوري الثابت لبعض المواد الفعالة APIs (Active Pharmaceutical ingriedients) إلى طور متبدل الاستقرار metastable أو طور لا بلوري amorphization لزيادة توافرها الحيوي Bioavailability(BA)، ولكن عملية تحول الأطوار هذه غالباً ما تكون عكوسة، مما يؤدي لإمكانية حدوث انقلاب للطور الثابت phase conversion بشروط التخزين العادية.[6]

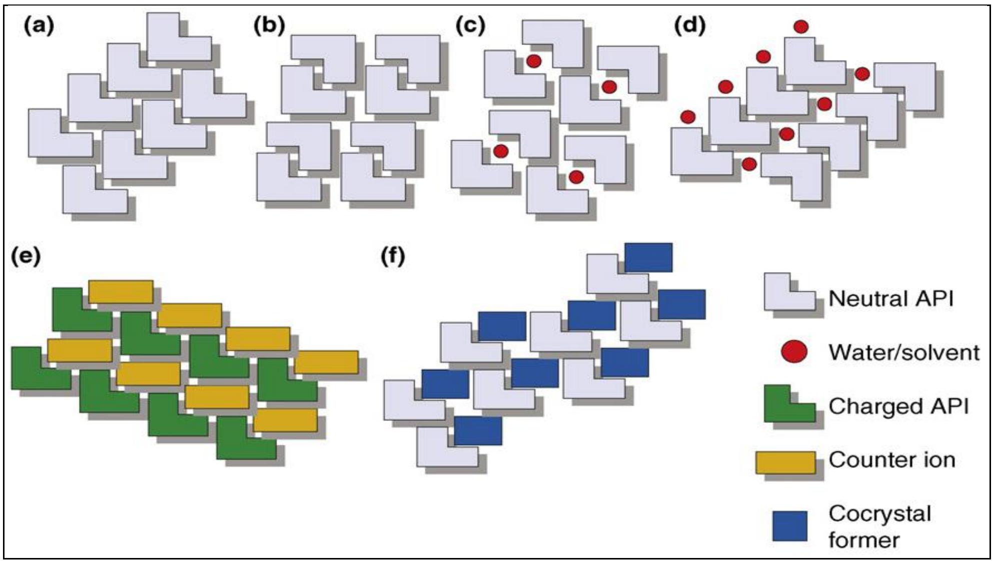
لذلك عندما يكون هناك حاجة لتحسين خواص المواد الفعالة APIs غالباً ما يتم تقييم خواص الأطوار الصلبة المختلفة لها، حيث من المعروف أن الخواص المرغوبة يمكن أن تختلف حسب نمط إيصال الدواء (فموي– رئوي– حقني– جلدي– الخ) وبالتالي يجب اختيار الطور الصلب ليعطي أفضل النتائج للشكل الجرعي dosage form لأنه أصبح من الثابت أن الأطوار المختلفة لنفس المركب لها خواص فيزكيميائية مختلفة.[4]

كما اتُبعت عدة أساليب أخرى لتحسين خواص وأداء الدواء، مثل: عمليات التنعيم micronization لزيادة مساحة سطح الذوبان، تقنية المبعثرات الصلبة solid dispersion و تشكيل معقدات مع مركبات سيكلوديكسترين complexation with cyclodextrin، ورغم أن هذه الطرق أظهرت فعالية في تحسين التوافر الحيوي، إلا أن نجاح هذه الطرق يعتمد على الطبيعة الفيزكيميائية الخاصة للأجزاء المدروسة.

فعلى سبيل المثال طريقة التنعيم micronization والتي من شأنها زيادة سرعة الذوبان dissolution rate من خلال زيادة مساحة السطح، تؤدي على الأغلب لزيادة قوى فاندرفالس vanderwaals interactions والتجاذب الكهربائي الساكن electrostatic attraction بين الأجزاء فائقة النعومة ultrafine، وبالتالي خفض مساحة السطح الفعلية actual surface area للذوبان مؤدية بذلك لإنقاص معدل الذوبان بدلاً من تحسينه.[5]

وفي حال المواد الفعالة المتأينة فإن الخيار الشائع لتحسين خواصها هو تحضيرها بشكل أملاح، حيث أن تشكيل أملاح للمواد الفعالة المتأينة يؤدي لزيادة أو إنقاص الذوبانية، والذي يترافق بتأثير على الثباتية stability، إلا أن الأملاح تملك العديد من النقاط السلبية ستناقش لاحقاً.

وأيضاً عندما يكون تحضير أملاح غير ممكن، ففي هذه الحالات يجب البحث عن أشكال صلبة بديلة، ويوضح الشكل 1 الأشكال البلورية المختلفة للمادة الفعالة.



الشكل 1: الأشكال البلورية المختلفة للمواد الفعالة.

(a) pure API; (b) polymorph of pure API; (c) clathrate hydrate/solvate of API; (d) hydrate/solvate of API; (e) salt of API; (f) pharmaceutical cocrystal. Salts and cocrystals can also form hydrates، solvates، and polymorphs.

في السنوات الأخيرة حازت تقنية الهندسة البلورية[١] للمواد الفعالة API من خلال التبلور التشاركي cocrystallization على اهتمام متزايد كوسيلة لتحسين خواص المواد الصيدلانية الصلبة، وذلك بتشكيل بلورات تشاركية co-crystals للمادة الفعالة مع عامل مشكل للبلورة التشاركية co-crystal former(CCF) يتم اختياره من بين المواد المقبولة من قبل إدارة الغذاء و الدواء الأمريكية U.S Food and Drug administration (FDA).

ولهذه البلورات التشاركية الناتجة خواص فيزكيميائية مختلفة عن خواص المادة الدوائية الأصلية ولكنها تملك نفس التأثير الفيزيولوجي، وقد تم الحصول على خواص فيزكميائية مرغوبة وموافقة للمتطلبات باستخدام تقنية التبلور التشاركي cocrystallization.[7][2]

وقد كُرّس هذا البحث للتحري عن البلورات التشاركية الممكنة لمادة ريسبريدون Risperidone بطرق مختلفة، بهدف تحسين خواصها الفيزيائية (مثل ذوبانيتها المنخفضة بالماء).

[١] - الهندسة البلورية: crystal engineering
هي تصميم و اصطناع مواد بلورية جديدة من خلال معرفة التآثرات بين الجزيئات intermolecular interaction و الـ supramolecular synthon.

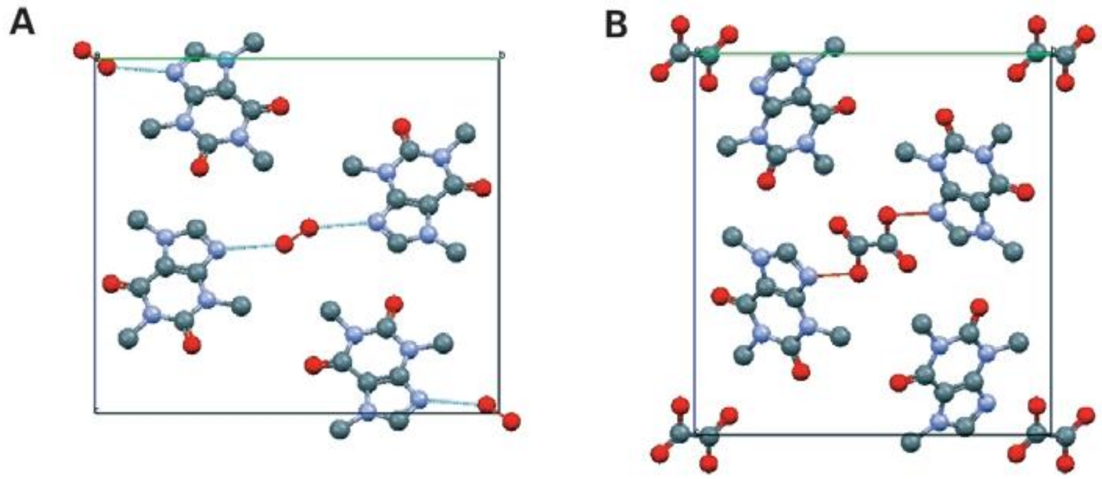
٢- البلورات التشاركية Cocrystals

يمكن أن تُعرّف البلورات التشاركية cocrystals على أنها مواد بلورية متعددة المكونات multi component crystal بحيث تكون كل مكوناتها صلبة في حرارة الغرفة عندما تكون بحالتها النقية، وهذه المكونات توجد بشكل مشترك coexist بمعدل تكافئي رياضي كيميائي stoichiometric ratio، وترتبط مع بعضها البعض بقوى غير تكافئية non-covalent forces تتضمن الروابط الهيدروجينية hydrogen bond، الروابط الشاردية ionic bond، قوى فانديرفالس Vanderwaals forces، والتآثر بين الكترونات بيتا $\pi...\pi$ *interaction*.[8]

وهناك طريقة بديلة لتعريف البلورات التشاركية cocrystals تنشأ من تطبيق مفهوم الكيمياء فوق الجزيئية[٢] supramolecular chemistry والهندسة البلورية وهو أن البلورات التشاركية هي نتيجة التآلف الجزيئي molecular recognition بين أنواع مختلفة من الجزيئات.[9]

ومن المهم أن نلاحظ أن البلورات التشاركية هي طور متجانس homogeneous phase وليست مزيج من المكونات البلورية.

ويوضح الشكل 2 توضع مكونات البلورات التشاركية في الشُبيكة البلورية وارتباط المكونات مع بعضها بروابط هيدروجينية.



الشكل 2: بلورات كافئين ثنائية المكون حيث A مونوهيدرات و B بلورات تشاركية مع حمض أوكزاليك oxalic acid، ونلاحظ اندماج الماء في الشبيكة البلورية بينما البلورات التشاركية تتكون من

[٢] - الكيمياء فوق الجزيئية: supramolecular chemistry هي دراسة الجمل التي تتضمن تجمعات من الجزيئات أو الشوارد المرتبطة مع بعضها بواسطة تأثرات غير تكافئية non-covalent interaction.

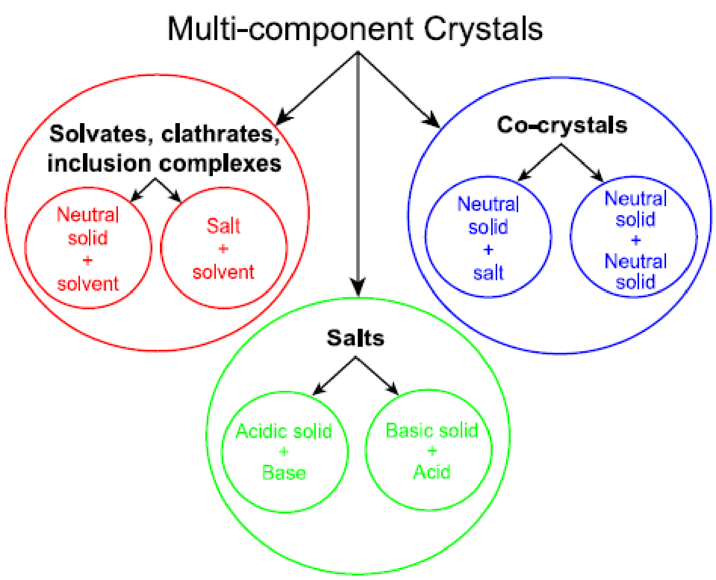
مكونين صلبين، ونلاحظ أيضاً تشكل نفس الروابط الهيدروجينية التي تربط الكافئين مع الجزيء الضيف (جزيء الماء أو حمض أوكزاليك oxalic acid).

إلا أن هناك جدل كبير حول استخدام مصطلح البلورات التشاركية cocrystal.[5]

حيث يعترض Desirajh على استخدام هذا المصطلح ويفضل استخدام مصطلح المعقدات الجزيئية molecular complex لوصف البلورات متعددة المكونات multi component crystal التي تحوي على تآثرات غير تكافئية non-covalent interactions بين الجزيئات المختلفة.[10]

إلا أن العالم Dunitz يدافع عن استخدام مصطلح البلورات التشاركية cocrystal وذلك لأن هذا المصطلح برأيه يشمل بين طياته عدة أشكال هي المركبات الجزيئية molecular compound، المعقدات الجزيئية molecular complex، المُذابات solvates، المركبات الإشتمالية inclusion compound، المركبات الحاوية على قُنيات Channel Compound، المُشبكات Clathrates، وأنواع أخرى من البلورات متعددة المكونات، ويوضح المخطط 1 أنواع البلورات متعددة المكونات.[5]

كما أن Morissette *et al.* يرى أن البلورات التشاركية cocrystal هي جزء من عائلة كبيرة من الجمل البلورية متعددة المكونات والتي تتضمن أملاح salts، Solvate (بما فيها الهيدرات hydrate)، المُشبكات Clathrate، المركبات المشتملة inclusion compound والتي تحوي مكونين أو أكثر من الجزيئات المختلفة في نفس الشُبيكة البلورية Crystal Lattice.[4]

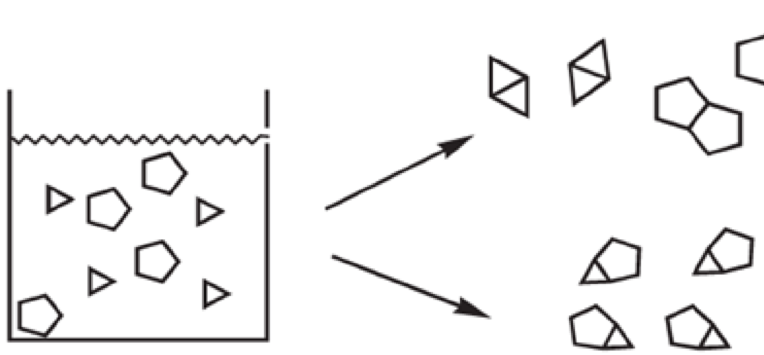


المخطط 1: أنواع البلورات متعددة المكونات حسب المرجع [5].

إذاً البلورات التشاركية الصيدلانية Pharmaceutical Cocrystal هي مجموعة منبثقة من الأشكال البلورية crystal form معروفة منذ زمن بعيد[٣]. [11]

ولكنها غير مدروسة جيداً وغير مستكشفة بعد، حيث أوضحت قاعدة البيانات البنيوية لكامبردج Cambridge structural database (CSD) أن أقل من 0.5% من البنى البلورية المنشورة هي بلورات تشاركية cocrystal.

يبيّن المخطط 2 الفرق بين إعادة التبلور recrystallization والتي ينتج عنها مزيج لبلورات المركب الأول مع بلورات المركب الثاني والتبلور التشاركي cocrystallization والذي ينتج عنه مزيج منتظم لجزيئات المركبين بنفس البلورة.

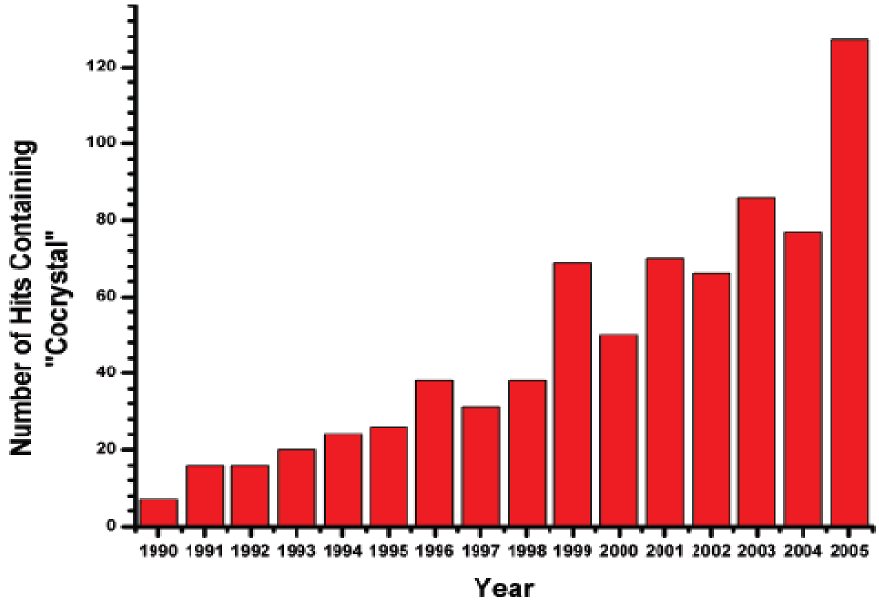


المخطط 2: الفرق بين إعادة التبلور والتبلور التشاركي.

وهكذا نرى أن البلورات التشاركية الصيدلانية تقدم فرصة هامة لاشتقاق عدد من الأشكال البلورية للمواد الفعالة، والتي كانت محدودة تقليدياً إما بشكل ملح salt، أو solvate، أو hydrate، أو polymorph. [8]

ويبيّن الشكل 3: الازدياد في معدل ظهور مصطلح البلورات التشاركية في الأبحاث بين عامي 1990-2005، وبذلك يمكن استخدام البلورات التشاركية لإعطاء توافر حيوي أفضل من الدواء دون الحاجة لإجراء أي تعديل كيميائي فيه.

[٣] - حيث أن المثال الأول و النموذجي للبلورات التشاركية هو البلورات التشاركية لل quinhydrone و قد تمت ملاحظتها عام ١٨٤٤



الشكل 3: معدل ظهور مصطلح البلورات التشاركية cocrystal في الأبحاث بين عامي 2005 - 1990.

٣- الميزات التي تقدمها البلورات التشاركية بالمقارنة مع بعض الأشكال الأخرى.

٣-١ الميزات التي تقدمها البلورات التشاركية بالمقارنة مع الأملاح:

على الرغم من أن أهم الطرق المستخدمة حالياً لتحسين التوافر الحيوي وتغيير الخواص الفيزكيميائية للمواد الفعالة، مثل زيادة أو إنقاص الذوبانية solubility، ومعدل الذوبان، وتحسين قابلة التصنيع manufacturability، وتحسين التبلور crystallinity وزيادة الثبات الكيميائي عندما يُظهر الشكل البلوري النقي خواص غير مرغوبة (مثل الذوبانية الضعيفة poor solubility أو معدل ذوبان بطيء slow dissolution في الوسط المائي) هو تحضير أملاح للمركبات المتأينة ionizable compound باستخدام أحماض acids أو أسس bases مقبولة صيدلانياً.[12]

إلا أن هذه الطريقة تملك العديد من نقاط الضعف.

حيث أن تشكل الأملاح يتطلب وجود وظيفة متأينة واحدة على الأقل في المادة الفعالة، وبالتالي فإن الجزيئات الصيدلانية غير المتأينة Nonionizable غير قادرة على تشكيل أملاح.[13]

من جهة أخرى فإن كل أنواع الجزيئات بما فيها الجزيئات غير المتأينة أو ضعيفة التأين weakly ionizable قادرة (نظرياً على الأقل) على تشكيل بلورات تشاركية.[14]

كما أن عدد الأحماض أو الأسُس غير السامة nontoxic المقبولة صيدلانياً والتي يمكن أن تستعمل في تشكيل أملاح هو قليل نسبياً حيث تقدر بـــ 90 حمض و 30 أساس.[12]

أما عدد العوامل المشكلة للبلورات التشاركية CCF (CoCrystal Former) و التي يمكن استعمالها فهو كبير جداً يفوق المئات حيث توجد قائمة من المواد التي يمكن استخدامها كـــ CCF، يُشار إليها على أنها كل شيء يضاف للغذاء في الولايات المتحدة Everything Added to Food in the United State (EAFUS) وهي مقبولة من الـــ FDA وتحوي أكثر من 3000 مادة تتضمن،[15] المضافات الغذائية food additives، المواد الحافظة preservative، الفيتامينات vitamins، المعادن minerals، الأحماض الأمينية amino acids، الجزيئات الحيوية biomolecules، وجميع المواد التي تعتبر أمنة عادة و التي تسمى بـــ Generally Regarded As Safe (GRAS) إضافة إلى السواغات الصيدلانية pharmaceutical excipient أو المواد الصيدلانية الفعالة، فمثلاً كاربامازبين يملك 35 بلورة تشاركية مع أحماض كربوكسيلية وأميدات وأمينات بينما يملك ملحين فقط، وكذلك الـــ Piroxicam يملك 50 بلورة تشاركية.[13]

كما أن تشكل الأملاح يتطلب اختلاف (3) درجات على الأقل بقيم الـــ PKa بين الحمض والأساس، أما تشكل البلورات التشاركية يتطلب اختلاف بقيم الـــ Pka بأقل من درجتين.[16][1]

إضافة لذلك فإنه في تحضير البلورات التشاركية لسنا مقيدين بتحضير طور ثنائي فقط كما في الأملاح (زوج حمض أساس) حيث يمكن تحضير بلورات تشاركية ثلاثية tertiary أو رباعية quaternary المكونات.[17][12]

ورغم أن بعض الأملاح (مثل أملاح HCL) يمكن أن تحسن الذوبانية للمواد الدوائية ضعيفة الذوبان، إلا أنها يمكن أن تُظهر خواص ماصة للرطوبة hygroscopic، وباستخدام البلورات التشاركية يمكن خفض أو تجنب التأثير الماص للرطوبة مع المحافظة على ميزات الذوبان لأملاح HCL كما في حالة البلورات التشاركية لـِـ flouxetine HCL مع benzoic acid، succinic acid، fumaric acid وهذه الأمثلة يمكن أن تمتد لصنع بلورات تشاركية ثلاثية تشمل اثنين من الـــ CCF إحداهما لتشكيل ملح مع جزيئة الـــAPI والثاني لتشكيل بلورات تشاركية مع الملح.[18]

وبالتالي فإن عدد البلورات التشاركية لإحدى المواد الفعالة API يمكن أن يتجاوز بكثير عدد الأملاح الممكنة لنفس المادة الفعالة.[15]

٣-٢ الميزات التي تقدمها البلورات التشاركية cocrystal بالمقارنة المٌذابات solvate.

الفرق الأساسي بين البلورات التشاركية cocrystal و solvate هو بالحالة الفيزيائية للمكونات النقية. فإذا كان أحد المكونات سائل بحرارة الغرفة عندها تعتبر البلورات مٌذابات solvate، وإذا كانت كل المكونات صلبة بحرارة الغرفة عندها تعتبر بلورات تشاركية cocrystal.

وقد يبدو هذا الاختلاف للوهلة الأولى غير مهم إلا أن له أثر كبير على التحضير preparation والثبات stability. حيث أن المٌذابات solvate تميل لأن تكون أكثر حركية mobile ولها ضغط بخار مرتفع high vapor pressure وبالتالي هناك إمكانية لحدوث نزع لجزيئات المذيب desolvation/ dehydration من الشكل الجرعي الصلب.

وإن فقد جزيئات المذيب غالباً ما يؤدي لتشكل مركبات لا بلورية amorphous والتي تكون أقل ثباتاً ويمكن أيضاً أن تتبلور لشكل أقل ذوباناً less soluble form.

وبالمقابل فإن الــ CCF المستعملة في تحضير البلورات التشاركية صلبة ومن غير المحتمل أن تتبخر evaporate من الشكل الجرعي الصلب، وبالتالي تكون إمكانية حدوث انفصال بالطور phase separation أو حدوث تغير فيزيائي physical change أقل احتمالاً.[3]

كما أن تشكل المٌذابات solvate يعتبر ظاهرة مألوفة وشائعة وغالباً ما تتشكل مصادفة نتيجة التبلور من المحلول، إلا أن البلورات التشاركية الصيدلانية يتم تصميمها designed بشكل منطقي.[12]

وفي حالة البلورات التشاركية تكون كل المكونات صلبة، وهذا يسمح بتحضير البلورات التشاركية دون الحاجة للمذيبات أو باستخدام كمية قليلة جداً منها كما سنرى لاحقاً.[19]

أما في حالة المٌذابات solvate فإن معظم المذيبات solvent تعتبر سامة بيولوجياً biologically toxic لذلك فإن أغلب البلورات الحاوية على مذيبات يتم تجنبها أثناء تحضير الأشكال الصيدلانية باستثناء الهيدرات التي تعتبر معروفة جيداً في المنتجات الصيدلانية حيث يقدر أن ثٌلث الجزيئات الصيدلانية قادرة على تشكيل هيدرات، وهذا يمكن أن يكون له تأثير سلبي حيث أن الكثير من العوامل مثل تغير الحرارة، الضغط، الرطوبة تؤدي إلى تحول الــ hydrate إلى anhydrate وهذا التحول يمكن أن يتسبب بتغيرات هامة في الخواص الفيزيائية، وفي حال حدوث هذا التغير أثناء التخزين فإن ذلك قد يؤثر على أداء وسلامة الشكل الصيدلاني.[14]

ومن الميزات الإضافية التي تتمتع بها البلورات التشاركية هي إمكانية حدوث تغيير في درجة انصهار المادة الفعالة، وهذا له أهمية كبيرة في بعض الحالات فمثلاً عندما تكون الحالة المنصهرة للمادة الفعالة مرغوبة ولكنها تؤدي لتخربها فإن تصميم البلورات التشاركية ذات نقطة الانصهار الأخفض من البلورات النقية للمادة الفعالة سوف يسمح بالانصهار في حرارة أدنى وبذلك يتم تجنب التخرب الكيميائي chemical degradation.[20][9]

ولنكون أكثر موضوعية بالقول بأنه على الرغم من أن البلورات التشاركية الصيدلانية يمكن أن تصمم Designed باستخدام الهندسة البلورية إلا أن هذا لا يعني أن بنيتها البلورية أو خواصها الفيزيائية يمكن التنبؤ بها قبل قياسها.

وبالتالي يمكن أن تسجل البلورات التشاركية الصيدلانية للمواد الفعالة الموجودة كبرأة اختراع patented لأشكال بلورية جديدة، وإذا أظهرت ميزات سريرية عندئذ يمكن تطويرها كأدوية جديدة، ولهذا تطبيقات هامة جداً في تطوير الدواء لأنه يختصر بعض مراحل تطوير الدواء وخصوصاً تلك المتعلقة بسمية الدواء.[8]

كما أن بعض المواد الفعالة الجديدة المطورة تملك بنية جزيئية molecular structure معقدة بشكل كبير، وبالتالي تكون صعبة التبلور (حيث تشكل طور لا بلوري غير ثابت) لذلك فإن عملية التبلور التشاركي cocrystallization تشكل طريقة ممكنة لتجنب العمل مع هذا الشكل اللا بلوري عن طريق تحضير المركبات بشكل بلورات تشاركية ثابتة.[21]

ويمكن أيضاً استخدام عملية التبلور التشاركي في المشاركة بين عدة أدوية ذات تأثير علاجي تآزري combine multiple therapies حيث أن إعطائها بشكل مزيج فيزيائي يمكن أن يسبب مشاكل في المستحضر الحاوي عليها، إلا أن إعطائها بشكل بلورات تشاركية بدلاً من المزيج الفيزيائي يمكن أن يكون مفيد، وكمثال على البلورات التشاركية الحاوية على أدوية ذات تأثير تآزري نذكر paracetamol: caffeine cocrystal.[22][14][9]

وهكذا نرى أن الخواص المميزة للبلورات التشاركية عن الأشكال البلورية الأخرى للمواد الفعالة هي أن هذه الجمل متعددة المكونات قابلة للتصميم بالهندسة البلورية، ونتيجة لذلك فإن الخطوة الأولى أثناء تحري البلورات التشاركية هي تحديد الـــ CCF القادر على تشكيل بلورات تشاركية مع المادة الفعالة، حيث أنه يجب أن يكون قادر على تشكيل تآثرات بين جزيئية intermolecular interaction مع الجزيئة الهدف target molecules مفضلة على التأثرات التي تتشكل عادة بين جزيئات المادة الفعالة

أو جزيئات الـــ CCF، وفي المرحلة النهائية للتحري يتم وصف البلورات التشاركية وخواصها مقارنة مع الأشكال الصلبة الممكنة وهي الشكل الأصلي للمادة الفعالة free API والأملاح salts والهيدرات hydrate.

٤ – تحري البلورات التشاركية cocrystal screening:

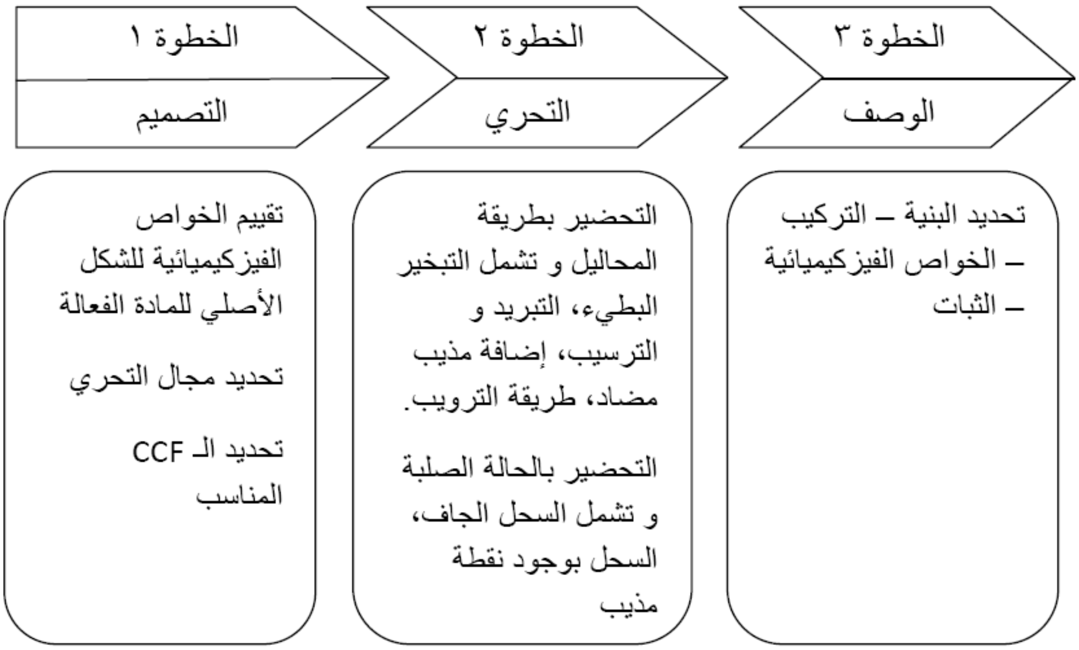
هناك بروتوكول مثالي لتحري البلورات التشاركية ينقسم إلى 3 أطوار هي.[2]

١ - تصميم البلورات التشاركية cocrystal design

٢ - تحري البلورات التشاركية cocrystal screening

٣ - وصف البلورات التشاركية cocrystal selection

والمخطط العام لتحري البلورات التشاركية يمكن أن يُمثل بالمخطط 3.



المخطط 3: المخطط العام لتحري البلورات التشاركية.

٤-١ تصميم البلورات التشاركية cocrystal design:

إن توفر الكثير من العوامل المشكلة للبلورات التشاركية CCF والتي يمكن استخدامها في عملية التبلور التشاركي Cocrystallization يتطلب وجود طريقة منطقية لتصميم البلورات التشاركية، وبالتالي تقليل عدد التجارب المحتملة وزيادة فعالية التجارب للحد الأقصى.

حيث أن التحليل والتصميم هما المكونين الأساسين للهندسة البلورية وهما عنصر هام في نجاح طرق تحضير البلورات التشاركية الصيدلانية.[23]

وإن تصميم تجارب التبلور التشاركي يتضمن تقييم evaluating التآثرات بين الجزيئات intermolecular interaction التي يمكن للجزيئات أن تبديها.[24]

وأيضاً تقييم قوة robustness هذه التأثرات والتي تشمل الروابط الهيدروجينية hydrogen bond، التآثرات بين الكترونات بيتا $\pi....\pi$، الروابط الشاردية، قوى فاندرفالس، نترو... نترو nitro.....nitro، هالوجين...هالوجين halogen.....halogen، إضافة إلى التوافق الهندسي geometric fit.[26][25][13][9]

حيث أن فهم كيف تتجمع الجزيئات المختلفة مع بعضها البعض بواسطة الروابط اللاتكافؤية non-covalent bond لتشكل معقد بلوري متعدد المكونات (بلورات تشاركية cocrystal) هو أمر هام جداً لتصميم هذه المواد الصلبة، لأن التبلور التشاركي هو نتيجة التنافس الجزيئي بين الجزيئات المتماثلة homomers والجزيئات المتخالفة heteromers.[28][27]

كما أن القوى الضعيفة بين الجزيئية تلعب دور هام في التآلف الجزيئي molecular recognition والتجمع الذاتي self assembly للجزيئات المتآلفة، ولذا فإن فهم هذه القوى غير التكافؤية يمكن أن يفيد في تصميم البلورات التشاركية.[29]

وإن فهم القوى غير التكافؤية للمجموعات الوظيفية الموجودة في الجزيئات شرط أساسي لتصميم البلورات التشاركية وتحديد الــ CCF المناسب، كما أن هناك متطلبات أخرى لتشكل البلورات التشاركية مثل التتام بالمجموعات الوظيفية functional group complementarity أو synthon compatibility.[30]

ونتيجة لذلك فإن Desiraju عرف الهندسة البلورية crystal engineering على أنها فهم التآثرات بين الجزيئات intermolecular interaction فيما يتعلق بالإرتصاص البلوري crystal packing والاستفادة من هذا الفهم في تصميم مواد صلبة جديدة ذات خواص فيزيائية وكيميائية مرغوبة.[8]

إلا أن المواد الصيدلانية الفعالة (APIs) تمثل تحدي كبير للهندسة البلورية لعدة أسباب، منها أن المواد الصيدلانية الفعالة تكون عرضةً للتجمع الذاتي self assembly إضافة لكونها تملك في أغلب الأحيان عدة مواقع للمؤاثرة supramolecular synthon [٤].

لذلك فإن الارتصاص البلوري crystal packing للمواد الصيدلانية الفعالة يمكن توقُعه بشكل أقل من المواد العضوية الأخّرى، لأن لديها عدة طرق للتجمع الذاتي وبذلك فهي عرضة لإظهار تعدد الشكل البلوري polymorph، كما أن الخواص الفيزيائية والتوافر الحيوي غالباً ما يعتمدان على الإرتصاص البلوري crystal packing.[20]

وإن تقييم قوة التآثرات بين الجزيئات يمكن أن يتم عن طريق.

١ - تحليل البيانات الموجودة في قاعدة البيانات البنيوية لكامبردج الـ CSD والذي يتضمن أكثر من 300.000 بنية بلورية لجزيئات صغيرة.[14]

حيث أن الـ CSD تسهل الأسلوب الإحصائي لدراسة ارتصاص المجموعات الوظيفية packing motifs حيث تؤمن معلومات تجريبية فيما يتعلق بالمجموعات الوظيفية الشائعة وكيف تشارك engage في ربط الجزيئات مع بعضها البعض.[8]

وإن التحري عن الروابط الهيدروجينية في البلورات التشاركية في الـ CSD أوضح أن معظمها يحتوي مشاركة لمجموعات وظيفية متوضعة على جزيئات مختلفة، ومثل هذه التآثرات بين الجزيئات المختلفة heteromeric interaction كانت مفضلة على التآثرات التي تحدث بين المجموعات الوظيفية المتوضعة على الجزيئات المتماثلة homomeric interaction.[25]

٢ - تحديد قوة تآثرات بين جزيئات معينة بتطبيق المعلومات المستمدة من دراسات الهندسة البلورية السابقة

وغالباً ما تستخدم الروابط الهيدروجينية في تصميم البلورات التشاركية، وذلك بسبب قوة هذه الروابط وطبيعتها التوجهية directional nature.

[٤] - supramolecular synthon: هو الجزء المتكرر الذي يتشكل بين المجموعات الوظيفية للجزيئات بالحالة الصلبة. نقترح تعريبه بـ موقع المُآثرة (يُعتمد عندما يُعتمد)

وتعد هذه الروابط من أكثر التآثرات فائدة في بناء الشبكة الجزيئية molecular network حيث أن العديد من الجزيئات الصيدلانية تشكل تجمعات مرتبطة بروابط هيدروجينية سواء بالمحاليل أو بالحالة الصلبة.

وقد اقترح الباحث Etter و زملاؤه عدة قواعد لتشكل الروابط الهيدروجينية هي:

١- كل معطيات donors ومتقبلات acceptors البرتون تستخدم في الرابط الهيدروجيني

٢- إن أفضل معطي donor يتزاوج مع أفضل متقبل acceptor في البنية البلورية crystal structure، (best donor best acceptor).[14][13]

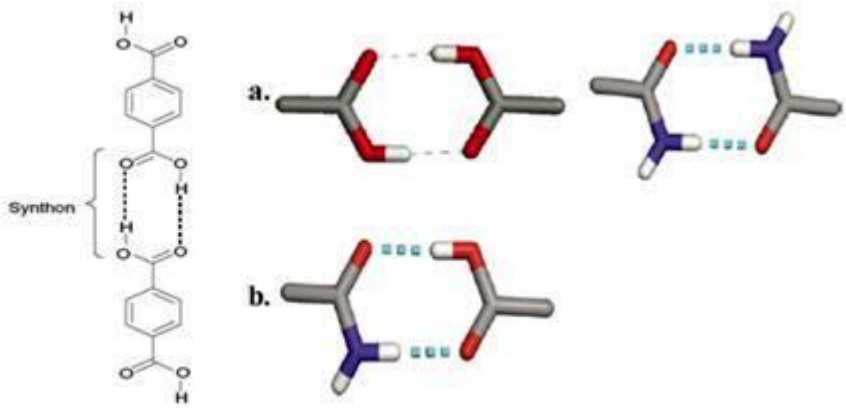
إلا أن Etter وزملاؤه اخذوا بعين الاعتبار مجموعة من الأسباب التي لا يمكن من أجلها تطبيق هذه القواعد وهي وجود عدة مواقع متنافسة للرابط وحرية التهايؤ conformational freedom والاكتظاظ الفراغي steric over crowding أو تنافس ثنائيات الأقطاب competing dipolar أو القوى الأيونية ionic forces.

وهكذا فإن روابط هيدروجينية مختلفة القوة يمكن أن تستخدم وهي تتضمن، روابط هيدروجينية قوية مثل OH…O أو OH…N، أو روابط هيدروجينية ضعيفة مثل CH… π، CH…ON، CH…O=C، أو روابط هيدروجينية متنوعة مثل CH…Cl والتي تعتبر هامة في الجمل البيولوجية والصيدلانية إضافة إلى NH…O وNH…N.[24][9]

وقد مكّن استخدام قواعد تشكل الروابط الهيدروجينية إضافة إلى التحليل الهندسي geometric analysis المعروف بـ (graphset analysis) Etter وزملاؤه في تنفيذ التصميم المنطقي للبلورات التشاركية واصطناع العديد من البنى فوق الجزيئية supramolecular structure.[14]

حيث أن العنصر الأساسي في تصميم هذه البنى يكمن في تحديد التآثرات بين الجزيئات التي توجه التجمع الجزيئي وينشأ عنها الـ synthon أو motifs.[27]

ويوضح الشكل 4 معنى الـ synthon أو motifs.



الشكل 4: تشكل supramolecular synthon بين الحمض والأميد:

(a) هو supramolecular homosynthons المتشكل بين acid-acid أو amide-amide

و (b) هو supramolecular heterosynthons المتشكل بين acid-amide

٤-١-١- تعريف الـــ Synthon أو Motifs:

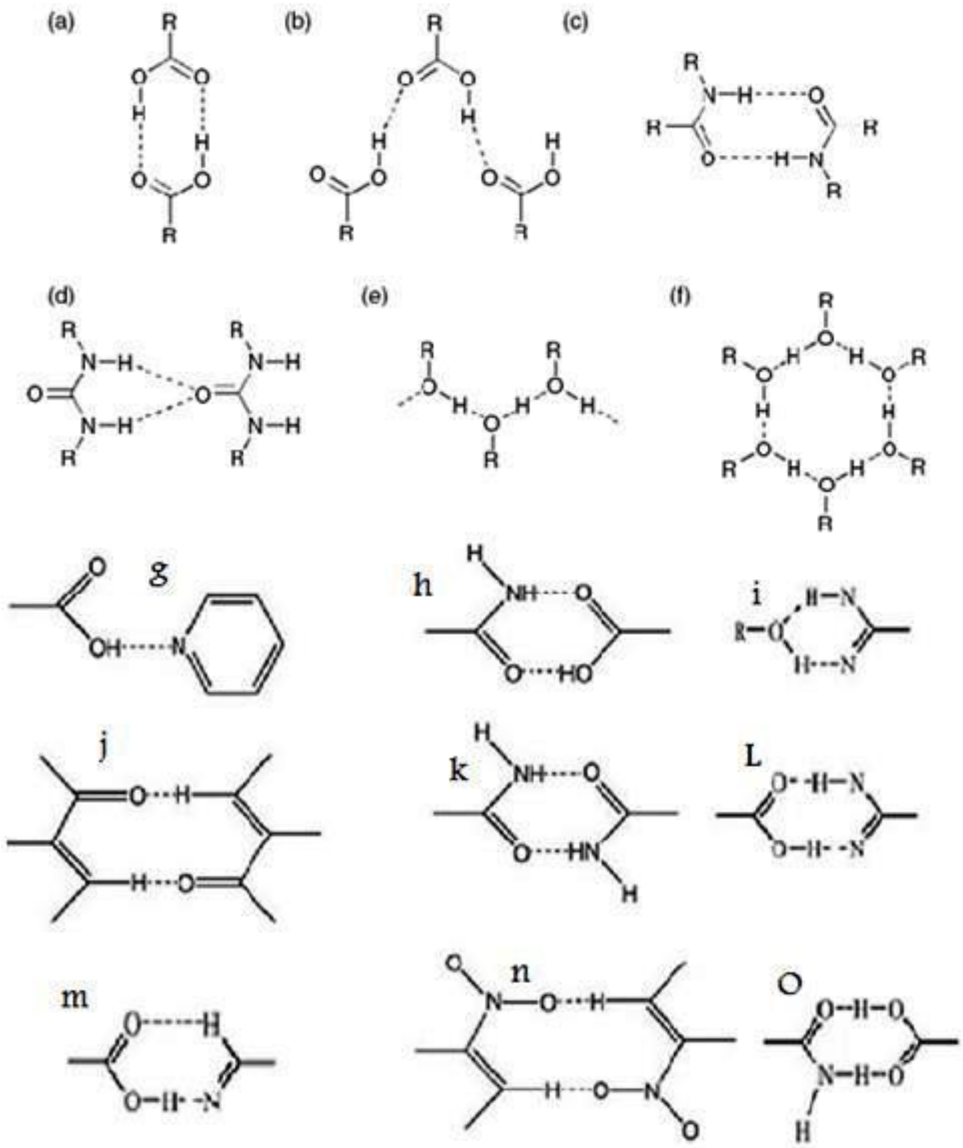
هو الوحدة البنيوية structure unit التي تربط الجزيئات مع بعضها البعض بواسطة التآثرات بين الجزيئات intermolecular interaction.[9]

كما يمكن تعريفه على أنه رابط connector قوي وقابل للتحويل transferable يمكن أن يستخدم في ربط linking الجزيئات مع بعضها البعض بواسطة تآثرات غير تكافؤية non-covalent interaction.

وإن الـــ synthon يصف ظواهر التآلف recognition events التي تحدث عندما تتجمع الجزيئات لتعطي فوق جزيئات supermolecular.

حيث أن الترتيب فوق الجزيئي supramolecular arrangement في البلورات التشاركية الصيدلانية يعتمد على (synthon) ذات روابط هيدروجينية قوية أو ضعيفة.

ويوضح الشكل 5 بعض أنواع الـــ synthon التي يمكن أن تتشكل بين الجزيئات



الشكل 5: بعض أنواع الـــ synthon التي يمكن أن تتشكل في البلورات التشاركية حسب المرجع [5].

وحتى الآن فإن أغلب البلورات التشاركية تتجمع بواسطة الـــ synthon الناتج من روابط هيدروجينية قوية أما الروابط الهيدروجينية الضعيفة والعديد من التأثرات الأخرى بين الجزيئية مثل nitro….iodo، cyano….nitro، halogen….halogen، فلم يُلاحظ إلى الآن أنها قوى كافية لبناء البلورات التشاركية.[25]

وإن مجموعة الحمض الكربوكسيلي carboxylic acid moieties تعتبر واحدة من أكثر المجموعات الشائعة المدروسة في الهندسة البلورية، وهي توجد في 30% من الأدوية الأساسية الأكثر مبيعاً في

أمريكا وهي تحتوي على مجموعة واحدة معطية للرابط الهيدروجيني ومجموعة واحدة متقبلة للرابط الهيدروجيني لذلك فإن الأحماض الكربوكسيلية تعتبر متتامة ذاتياً كزوج معطي ـــ متقبل للرابط الهيدروجيني، وهي قادرة على تشكيل بنية مثنوية dimeric structure كما في الشكل 5 – a) والـــ synthon الثاني الأكثر شيوعاً في الأحماض الكربوكسيلية هو السلسلة كما في الشكل 5 – b).[31]

وإن التتام بين المواقع المتقبلة acceptor والمعطية donor للرابط الهيدروجيني في الجزيئات المتماثلة يعطي supramolecular homosynthon وهو الشكل 5 – a).

ولكن هذا الشكل مستبعد في وضع التنافس، وإن الدراسة الحديثة للـــ CSD من قبل Steiner على معطيات الكربوكسيل carboxyl donor يشير أن التآثر بين الـــ carboxylic acid والـــ pyridine يتم من خلال الرابط الهيدروجيني N....OH أي الشكل 5 – m) مفضل على الشكل 5 – a) لأنه يُشكل heterosynthon.

وأيضاً فإن الـــ heterosynthon في الشكل 5 – h) التي تتكون من acid…amide هي supramolecular heterosynthon المفضلة من الناحية الطاقية على كل من a و k، كما أنه يُظهر فعالية في تشكل البلورات التشاركية مع الأميدات الأولية.[11]

كما أن الوظيفة الغولية تحتوي على معطي واحد للرابط الهيدروجيني وهي قادرة على تقبل رابطين هيدروجينيين وتعطي نوعين من الـــ synthon إما بشكل سلاسل لا متناهية الشكل 5 – e) أو بشكل حلقات منفصلة مثل تلك التي تشاهد في مشتقات الفينول 5– f).[31]

وهكذا فإن الميزات التي تنتج عن المعرفة المسبقة للمكونات الجزيئية component molecules التي سوف تعطي بلورات تشاركية للـــمواد الفعالة APIs سوف تكون كبيرة جداً من حيث اختصار الوقت والجهد والكلفة.

لذلك فإن الهندسة البلورية ركزت على فهم التآثرات بين الجزيئات والارتباطات connectivities التي تؤدي إلى بنية فوق جزيئية (بلورات تشاركية)، وعن طريق دراسة نمط الروابط الهيدروجينية في البلورات الصلبة يمكن اكتساب المعرفة لتحديد الروابط الهيدروجينية المفضلة و synthon التي يمكن الاعتماد عليها في تشكيل البلورات التشاركية.[9]

إلا أنه حتى الآن لا توجد أية ضمانة لتشكل بلورات تشاركية بين مركبين عندما يوجدان معاً.[16]

٥- طرق تحضير البلورات التشاركية Methods of Preparation of Cocrystal:

إن تشكل البلورات متعددة المكونات بمعدل تكافئي رياضي كيميائي stoichiometric rate هو نتيجة التنافس الجزيئي بين الجزيئات المتماثلة homomers والجزيئات المختلفة heteromers، وإن قدرة الـــ APIs على تشكيل البلورات التشاركية يعتمد على عدة متغيرات تتضمن:

١ -نوع الـــ CCF
٢ -النسبة API و CCF
٣ -المذيب المستخدم
٤ -الحرارة ومعدل التبخير أو معدل التبريد
٥ -معدل الذوبان ومعدل إضافة المواد.[32]

ويُتوقع أن تتشكل البلورات التشاركية فقط إذا كانت هي الأكثر ثباتاً من الناحية الترموديناميكية من بلورات المكونات.[28][33]

وحتى الآن فإن معظم الدراسات عن البلورات التشاركية cocrystal تركز على تحضير وعزل البلورات التشاركية لتحديد البنية البلورية.

وهناك عدة طرق لتحضير البلورات التشاركية يمكن أن تصنف كالتالي:

١ -طرق التحضير من المحاليل cocrystal formation by solution mediated process
٢ -طرق التحضير بالحالة الصلبة cocrystal formation by solid state mediated process
٣ -طرق التحضير المعتمدة على الصهر melt process

وتقسم إلى

أ- التصعيد sublimation

ب- النمو من المصهور growth from the melt

وبشكل عام فإن تحضير البلورات التشاركية يعتمد بشكل كبير على مبدأ التجربة والخطأ trial and error، وعادة فإن البلورات التشاركية الناتجة مستقلة عن طريقة التحضير، على الرغم من وجود بعض الاستثناءات.[8][9][11][23]

٥-١ تحضير البلورات التشاركية من المحاليل Solution based methods:

إن اصطناع البلورات التشاركية من المحلول يمكن أن يعتبر أمر غير منطقي لأن التبلور من المحلول عادة ما يستخدم لعزل جزيئات مادة ما من وسطها الحاوي على جزيئات مواد أخرى متواجدة بنفس الطور (المحلول) وغالباً ما تكون هذه الجزيئات المعزولة بحالة نقية، وبالتالي اعتبرت هذه الطريقة مفيدة وفعالة للتنقية purification.

لذا استخدمت بشكل واسع في الصناعة لعزل isolation البلورات وحيدة المكون single component crystal، ولكن إذا توفرت جزيئات مختلفة ذات مجموعات وظيفية متتامة complementary functional groups وارتبطت بروابط هيدروجينية تكون مفضلة طاقياً energetically أكثر من تلك الروابط التي تجمع بين الجزيئات المتماثلة، فإنه يمكن عندها تحضير بلورات تشاركية تتضمن جزيئات المواد المختلفة من خلال الـــ supramolecular hetero synthon بعدة طرق وهي:

٥-١-١ طريقة التبخير البطيء slow evaporation من محلول solution يحتوي على مقادير متكافئة رياضياً وكيميائياً stoichiometric amounts من المكونات، وقد استخدمت هذه الطريقة من قِبل Childs *et al.* في تحضير البلورات التشاركية لــ fluoxetine hydrochloride مع كل من succinic acid، benzoic acid، fumaric acid.[11][4]

٥-١-٢ التبريد والترسيب cooling crystallization and precipitation.

وفيها يتم حل المواد في المذيب مع التسخين ثم يتم تخفيض الحرارة لتحريض ترسب البلورات التشاركية، وقد استخدمت هذه الطريقة من قبل Hickey *et al.* و Trask *et al.* في تحضير البلورات التشاركية التي حصلوا عليها وهي على التوالي carbamazepine: saccharin (1:1) cocrystal و theophylline: oxalic acid (2:1) cocrystal.[13][6]

٥-١-٣ إضافة مذيب مضاد anti solvent addition.[24]

٥-١-٤ طريقة الترويب slurry preparation.

تتشابه هذه الطريقة مع طريقة المحاليل ولكنها تختلف عنها بمقدار السائل المستخدم لمعالجة كمية المواد الصلبة، والطريقة المستخدمة لمعالجة الروبة، كما أنها تعطي نتائج مشابهة لطريقة المحلول.

ويمكن استخدام الأمواج فوق الصوتية لمعالجة روبة slurries مكونات البلورات التشاركية وتحريض التبلور التشاركي وعندها تسمى هذه الطريقة الترويب مع التحريض الصوتي sonic slurry.

وهذه الطريقة تعتمد على افتراض أن البلورات التشاركية ستكون مفضلة من الناحية الترموديناميكية تحت الشروط التي تكون فيها المواد بحالة إشباع، وعند اختيار المذيب يتم الأخذ بعين الاعتبار ذوبانية المكونات في هذا المذيب.[34]

وقد تم استخدام هذه الطريقة من قبل Childs *et al.* في تحضير البلورات التشاركية للـــ كاربامازبين CBZ مع العديد من الأحماض أحادية وثنائية الكربوكسيل، حيث تم ترويب الـــ CCF و CBZ في الأسيتون ثم تم تعريضها لنبضات من الأمواج فوق الصوتية، ثم تم تبخير المذيب وتحليل المادة الصلبة.[32]

٥-٢ تحضير البلورات التشاركية بطرق الحالة الصلبة

cocrystal formation by solid state mediated process

حقيقة أن الكيمياء الميكانيكية mechanochemistry° يمكن أن تستخدم لاصطناع البلورات التشاركية عُرفت منذ اكتشاف أول بلورة تشاركية بطريقة السحل (الطحن) الجاف dry grinding ولكن تم فهمها مؤخراً.[4]

حيث أن تشكل البلورات التشاركية بالحالة الصلبة solid state يعتمد على التفعيل الميكانيكي mechanical activation للمواد بعمليات مثل السحل grinding أو الطحن milling، والأمثلة على البلورات التشاركية المحضرة بهذه الطريقة كثيرة جداً.

إن أساس التفاعلية reactivity بالحالة الصلبة يكمن في الحركية الجزيئية molecular mobility والتتام الجزيئي molecular complementarity.

° التفاعل الكيميائي الميكانيكي: mechanochemical reaction
هو التفاعل بين مكونين بلوريين بالحالة الصلبة بواسطة السحل المباشر direct grinding

حيث من المعروف أن السحل grinding يُحدث تشوه بالشبيكة البلورية lattice defects ويولد طور لا بلوري amorphous phase تكون ضمنه الحركية الجزيئية أعلى بكثير مقارنة بالطور البلوري الناتج عنه بسبب التفعيل الميكانيكي مما يساهم في كسر الروابط الشبكية.

إلا أن ميل المواد الصيدلانية الفعالة APIs لتشكيل بلورات تشاركية بطريقة الكيمياء الميكانيكية mechanochemical process يرتبط بـــ:

١- بنيتها الجزيئية molecular structure
٢- الارتصاص البلوري crystal packing
٣- مجموعات الارتباط الهيدروجيني hydrogen bonding groups
٤- الحركية الجزيئية molecular mobility.[9]

وهكذا فإن البلورات التشاركية يمكن أن تصطنع بسهولة بسحل المكونات مع بعضها البعض سواء بشكل جاف neat grinding أو بوجود بضع قطرات من طور سائل يساعد بتحسين الحركية الجزيئية وليس لحل جزيئات المواد المشكلة للبلورات التشاركية عندها تسمى هذه الطريقة بطريقة السحل بوجود نقطة محل solvent drop grinding أو liquid assisted grinding (LAG) (حيث أن التبلور المشترك بواسطة السحل البسيط لا ينجح دائماً).

وهذا يوحي أن انحلالية كل المكونات الفردية ليست حتمية لتشكل البلورات التشاركية بطريقة السحل، لذلك فمن المتوقع أن تكون هذه الطريقة (السحل الجاف أو بوجود نقطة محل) أكثر فعالية في تحري وتحضير البلورات التشاركية من طرق المحاليل solution based methods التي يشترط فيها الانحلالية الكاملة لجزيئات المواد المشكلة للبلورات التشاركية، ولهذا فإنها أفادت بتحضير بلورات تشاركية لا يمكن تحضيرها بطريقة المحاليل حيث تمكن Etter and Reutzel من تحضير اثنتين من البلورات التشاركية للمركب diacetamide بطريقة السحل بالحالة الصلبة فقط ولم تنجح طريقة المحاليل في ذلك.

ويمكن لتجارب السحل أن تُجرى إما بالهاون والمدقة mortar and pestle أو بمطحنة الكرات ball mill.

إلا أنه يجب التنويه بأن الباحث caira وزملاؤه تمكنوا من تحضير البلورات التشاركية للـــ(SD) sulfadimidine مع العديد من الأحماض الكربوكسيلية بالسحل باستخدام الهاون والمدقة أو

مطحنة الكرات وأيضاً تمكنوا من الحصول على هذه البلورات التشاركية نفسها بطريقة المحلول solution method على خلاف نتائج الباحثين Etter and Reutzel.[24]

وتمتاز طريقة السحل بأنها تمكن من الحصول على بلورات تشاركية نقية بزمن قصير جداً نسبياً حيث أن مدة 5 دقائق كافية لتشكيل البلورات التشاركية، بينما نمو البلورات التشاركية من المحلول قد يتطلب أيام أو أسابيع.[35]

وقد بينت التجارب التي أجراها الباحث Kuroda *et al.* وزملاؤه أن تشكل البلورات التشاركية بالسحل grinding لم يتأثر بالضوء، أو الأكسجين، أو الشحنات الكهربائية.

وأظهر أيضاً أن المزج بدون سحل أو تعريض المادة الفعالة الصلبة لبخار الـــ CCF لم يحرض التبلور المشترك.

وقد ذكر الباحث Etter *et al.* وزملاؤه أن مردود التبلور التشاركي بالحالة الصلبة solid state cocrystallization يمكن أن يتحسن بتفعيل activation التبلور المشترك وذلك بتسخين ناتج السحل أو بتعريضه إلى أمواج فوق صوتية ultrasound أو أمواج مكروية microwave energy إلا أن هذا الموضوع لم تتم دراسته بشكل كبير.[24]

كما أثبت الباحث Caira *et al.* وزملاؤه في دراسته على بلورات تشاركية لـــ sulfadimidine (SD) مع عدة أحماض كربوكسيلية مثل anthranilic acid (AA)، salicylic acid (SA) وجود أفضلية تنافسية لقدرة مركب ما على تشكيل بلورة تشاركية في حال تواجد عدة مركبات بوسط السحل، حيث تبيّن أن سحل البلورات التشاركية التالية SD:SA cocrystal بوجود AA أدى إلى إزاحة SA من قِبل AA كشريك لـِ SD في البلورة التشاركية وتشكلت بلورة تشاركية جديدة هي SD: AA cocrystal، وقد فُسرت هذه النتيجة بأن الروابط الهيدروجينية المتشكلة بين SD و AA أقوى من تلك المتشكلة بين SD و SA وسميت هذه الظاهرة بالسحل التنافسي grinding competition.[14]

وقد تم إجراء عدة تجارب للتأكد من النتيجة السابقة وكانت النتيجة على الشكل التالي.

$$SD + SA + AA \longrightarrow SD{:}AA + SA + SA{:}AA$$

وفي تجربة أخرى كانت النتيجة كما يلي:

$$SD + AA + (\text{Acetyle salicylic acid})\ AC \longrightarrow SD{:}AA + AC$$

وهذه التجربة يمكن الاستفادة منها كطريقة لإيجاد بلورات تشاركية جديدة حيث أولاً يتم إنتاج بلورات تشاركية متوسطة Intermediate cocrystal تحتوي (CCF) يمكن إزاحته من قِبل (CCF) أخر ليعطي المنتج المرغوب.

كما يمكن الاستفادة منها بتقدير ثبات البلورات التشاركية الصيدلانية وقدرتها على مقاومة التفكك لمكوناتها الأصلية أو التحول بوجود السواغات التي يمكن أن تصادف أثناء الصياغة.[35][24][14]

إلا أن هذه الطريقة (السحل بالحالة الصلبة) تملك بعض نقاط الضعف من حيث:

١ -إن الخطوة الهامة بعد تشكل البلورات التشاركية هي تحديد بنية هذه البلورات بواسطة الـــ X-Ray powder diffraction (XRPD) الذي يتطلب بلورات بحجم كافي وهذا لا يتوفر بطريقة السحل بالحالة الصلبة solid state grinding حيث أنها تؤدي إلى خفض حجم الأجزاء particles.

٢ -البلورات التشاركية التي تحضر بهذه الطريقة سوف تتطلب طرق بديلة أقل شيوعاً لتحديد الخواص البنيوية structural features لهذه البلورات.

٣ -البلورات الناتجة بهذه الطريقة تعاني من نقص في النقاوة purification التي يؤمنها التبلور من المحلول.

٤ -إن السحل بالحالة الصلبة يحرض تغيرات في درجة تبلور المركب degree of crystallinity والتي يمكن أن تؤدي لتغيرات في الخواص الفيزكيميائية.

٥ -التبلور التشاركي cocrystallzation بواسطة السحل البسيط simple grinding لا ينجح دائماً.

٦ -كما أن البعض يعتبر تشكل البلورات التشاركية يكون أسهل بطريقة المحلول.[36][24]

٥-٢-١ تحسين الاصطناع الانتقائي للبلورات التشاركية بطريقة السحل بوجود قطرة مذيب solvent drop grinding:

تتضمن هذه الطريقة سحل مادتين معاً بالحالة الصلبة مع إضافة كمية قليلة من المذيب، وقد وجد أن إضافة مقدار صغير من المذيب solvent يمكن أن يحسن بشكل هام من معدل تشكل البلورات التشاركية، حيث أنه يحسن الحركية kinetic ويعطي درجة إضافية من حرية التوجه orientation والتهايؤ conformational للجزيئات في العديد من السطوح البينية.

يعمل المذيب المضاف كمحفز catalytic ولا يدخل كمكون في البلورات التشاركية الناتجة، إضافة إلى دوره في تحسين فرص التصادم بين الجزيئات molecular collisions، لذلك فإن معدل التبلور التشاركي rate of cocrystallization يمكن أن يزداد.

وقد وجِد أن بعض البلورات التشاركية تحضر بهذه الطريقة بسهولة أكثر من طريقة السحل الجاف neat grinding أو من المحلول solution methods.

وعند اختيار المذيب المستخدم في السحل فإنه يجب أن يكون قادر على إذابة جزء على الأقل من المكونات الأصلية.

تفيد هذه الطريقة {السحل بوجود قطرة مذيب (solvent drop grinding)} في الاختبارات الأولية لتحديد إمكانية اصطناع البلورات التشاركية من المحلول.[36]

وقد أظهرت بعض التجارب أن حجم الطور السائل المضاف له دور هام في تشكيل البلورات التشاركية، حيث يكون تشكل البلورات التشاركية مفضل عند قيمة η معينة وهي قيمة تجريبية وتعرف بأنها نسبة حجم المذيب بالميكرولتر µL مقسوم على وزن العينة بالميلي غرام mg.

$$\eta = \frac{v(\mu L)}{m(mg)}$$

وقد بينت نتائج بعض الدراسات أن تخفيض قيمة η بطريقة LAG يزيد الميل لتشكل البلورات التشاركية بزيادة إمكانية إشباع كلا المكونين بالمذيب.

كما أظهرت النتائج أن لكل جملة هناك مجال من قيم η ملائم لاصطناع البلورات التشاركية، وإن معدل تشكل البلورات التشاركية مضبوط بواسطة ذوبانية المكون الأقل ذوبان.[34]

وقد تم استخدام هذه الطريقة من قِبل Basavoju *et al.* في تحضير البلورات التشاركية بين الإندوميتاسين والسكرين، حيث أنه عند استخدام طريقة السحل الجاف تم الحصول على بلورات

تشاركية نقية IND-SAC cocrystal بعد 60 دقيقة، ولكن عند إضافة نقطة واحدة من دي كلوروميثان أو الماء (والتي يذوب فيها مكون واحد فقط) ظهرت بلورات تشاركية نقية خلال 15 دقيقة.[6]

٥-٢-١-١ بعض العوامل المؤثرة على تشكل البلورات التشاركية بطريقة السحل:

إن تحول الطور phase transformation المحرض بالسحل grinding لا يحدث من خلال الانصهار المسبب بالحرارة الموضعية العالية خلال السحل، وقد تم التحقق من أن التآثر بين الجزيئات لتشكيل البلورات التشاركية لا يُستكمل عن طريق الانصهار الناتج عن السحل حيث تم الحصول على البلورات التشاركية بشروط تبريد cryogenic condition تمنع حدوث الانصهار.

كما تبيّن بأن الطور اللابلوري يتواسط تشكل البلورات التشاركية وبالتالي فإن البلورات التشاركية يمكن أن تتشكل ليس فقط خلال عملية السحل التي تحرض تشكل الطور اللابلوري ولكن أيضاً يمكن أن تستكمل خلال التخزين.[7]

كما أن وجود الملدن plasticizer مثل الماء أو المذيبات الأخرى التي تخفض الـ Tg[٦] وتعزز الحركية الجزيئية يزيد التآثرية وبالتالي معدل التبلور التشاركي بالحالة الصلبة وهذه النتائج تفيد في معرفة أن الطور اللابلوري المتولد في بعض العمليات الصيدلانية قد يؤدي لتشكل بلورات تشاركية تحت الشروط التي تزداد فيها الحركية الجزيئية والتتام complementarity وبالتالي فإن الماء كملدن يحسن معدل تشكل البلورات التشاركية لذا يجب الانتباه لضبط البقية المائية في المستحضرات الحاوية على الطور اللابلوري لتفادي هذه النوع من التحولات.[37][19]

وقد بينت التجارب التي أجراها Adivaraha *et al.* أن تشكل البلورات التشاركية يبدأ خلال السحل التشاركي ويُستكمل خلال التخزين، وأن معدل التبلور التشاركي يزداد بازدياد الرطوبة النسبية، حيث أن امتصاص الرطوبة سوف يزيد الحركية الجزيئية ومعدل تبلور الطور اللابلوري بسبب انخفاض الـ Tg.

---

[٦] -إن درجة حرارة التحول الزجاجي glass transition temperature للمواد اللابلورية خاصة هامة لتحديد الحركية الجزيئية molecular mobility و التفاعلية reactivity و لذلك تُؤخذ بعين الاعتبار عند تفحص ناتج السحل التشاركي تحت الشروط العادية و التبريد ambient or cryogenic temp

كما أن معدل تشكل البلورات التشاركية خلال السحل التشاركي يعتمد على حرارة السحل grinding temperature وحرارة التخزين حيث أن السحل تحت شروط التبريد cryogenic condition يثبّت الطور اللابلوري ويخفض الحركية الجزيئية ونتيجة لذلك ينخفض معدل تشكل البلورات التشاركية.

كما وُجِد أن معدل تشكل البلورات التشاركية يعتمد على الشكل البلوري للمواد المتفاعلة (مكونات البلورات التشاركية) solid state form of reactants حيث أن استخدام الشكل المائي (هيدرات) للمادة الفعالة يؤدي لتشكل البلورات التشاركية بمعدل أسرع من تشكلها عند استخدام الشكل اللامائي، وهذا يوحي بأن الماء في الشبكة البلورية يعمل كملدن عند تحرره من الشبكة البلورية خلال السحل ويخفض الــ Tg للطور اللابلوري الناتج مسرعاً بذلك معدل تشكل البلورات التشاركية وهذه النتيجة متطابقة مع تأثير الرطوبة على معدل تشكل البلورات التشاركية بالحرارة العادية والبرودة.[37]

٥-٣ التحضير بطريقة الصهر:

٥-٣-١ التحضير بتقنية كوفلر kofler technique:

يتم في هذه الطريقة صهر المركبين بقرب بعضهما البعض ثم يمزجان بتطبيق ساترة cover slip فيحدث تداخل وتمتزج المركبات وتتشكل بلورات تشاركية (معقدات جزيئية molecular complex) حاوية على كلا المركبين.

وقد استخدمت تقنية كوفلر السابقة في تحضير البلورات التشاركية بين المركب (A)

2-[4-(4- chloro-2-fluorophenoxy)phenyl] pyrimidine– 4 -carboxamide (A)

وحمض الغلوتاري لأن محاليل المركب A وحمض الغلوتاري أدت إلى تبلور المركب A لوحده في كل الحالات، وذلك لأن المركب A له ذوبانية أقل من حمض الغلوتاري المستخدم كـــ (CCF) في كل المذيبات تقريباً، وبسبب هذه الذوبانية المحدودة تم استخدام هذه التقنية.[38]

وهكذا نلاحظ أن تحضير البلورات التشاركية يحتوي على شيء من الصعوبة، وإذا كانت بعض البلورات التشاركية يمكن أن تحضر بطريقة سهلة فهذا لا يعني أن اصطناعها synthesis وعزلها isolation هو عملية روتينية. حيث من المعروف أنه قد يستغرق 6 أشهر لتحضير بلورة تشاركية وحيدة بجودة ملائمة من أجل التحليل بـــ XRPD، وفي تجربة تحضير بلورة تشاركية للـــ كاربامازبين تم استخدام 50 من العوامل المشكلة للبلورات التشاركية (CCF) من أجل الحصول على 10 بلورات تشاركية، أي بمعدل نجاح 20%.[5][23]

٦- هل ظاهرة تعدد الشكل البلوري منتشرة في البلورات التشاركية؟

إن أول من عرف ظاهرة تعدد الشكل البلوري polymorphism هو Mitscherrlich عام 1822، وفي عام 1965 عرّف Mccrone هذه الظاهرة على أنها طور بلوري صلب ينتج عن وجود احتمالين على الأقل لترتيب جزيئات ذلك المركب بالحالة الصلبة، وإن هذه الظاهرة منتشرة في البلورات وحيدة المكون أكثر من البلورات التشاركية.[23]

ولكن ظاهرة تعدد الشكل البلوري في البلورات التشاركية الصيدلانية تكسب اهتمام متزايد، حيث أن الأشكال البلورية المتعددة تملك ثباتية مختلفة، ويمكن أن تتحول بشكل تلقائي من الشكل متبدل الاستقرار metastable للشكل الثابت بحرارة معينة، إضافة إلى أنه يُظهر درجات انصهار مختلفة وذوبانية مختلفة والتي تؤثر على معدل ذوبان الدواء وتوافره الحيوي، وبالتالي فإن الأشكال البلورية المتعددة للبلورات التشاركية يمكن أن تقدم خيارات إضافية لتعديل خواص المواد الدوائية.

وقد وُجد في الـــ CSD أن هناك ٢٢ بلورة تشاركية فقط تظهر تعدد في الشكل البلوري.[23][11]

وإن طريقة السحل بوجود نقطة مذيب أثبتت فائدة في ضبط ظاهرة تعدد الشكل البلوري، حيث أن التحول غير المتوقع للشكل البلوري يمكن أن يؤدي لنتائج وخيمة بالصيدلة قد تؤدي لسحب المنتج الصيدلاني، وذلك لأن الأشكال البلورية المختلفة تملك بنى بلورية مختلفة وخواص فيزكيميائية مختلفة.[23][14][11]

ويبيّن المثال التالي قدرة طريقة السحل بوجود نقطة مذيب على اصطناع شكل بلوري معين من شكلين بلوريين، حيث وجد Trask *et al.* أن البلورات التشاركية caffeine:glutaric acid cocrystal الناتجة عن تبخير محلول يحتوي كلا المكونين أعطى شكلين بلوريين form I and II. حيث أعطى الشكل I بلورات ابريه rod like crystal تم تحديدها على أنها أحادية الميل monoclinic، الشكل II أعطى بلورات بشكل كتل block like crystal تم تحديدها على أنها بلورات ثلاثية الميل triclinic وكلاهما أظهر تكافؤ 1:1.

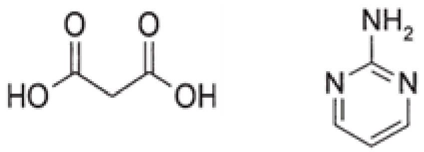
وقد وجِد أن سحل كافئين مع حمض غلوتاري[٧] بكميات متكافئة مولياً equimolar amount وبدون مذيب أعطى الشكل I بشكل مسيطر، والسحل بوجود نقطة مذيب لا ينحل به أي من المكونين (مثل سيكلوهكزان، هكزان، هيبتان)، أيضاً أعطى الشكل I مع غياب كامل للشكل II، أما السحل بوجود

[٧]- تم استخدام حمض الغلوتاري كـ (CCF) لأنه يملك درجة انصهار عالية، وهذا يوحي بأنه سيكون ثابت خلال التخزين و ذوبانيته العالية بالماء توحي بأنه قد يؤدي لزيادة معدل الذوبان في الماء، إضافة لكونه مكون طبيعي بالغذاء.[12]

نقطة مذيب أكثر قطبية (مثل الماء، أسيتونتريل، كلوروفورم) أعطى الشكل II بشكل مسيطر، ولا يتوفر إلى الأن تفسير واضح لهذه النتيجة.[24]

وبالعكس عما سبق فإن السحل الجاف للـــ كافئين مع عدة أحماض كربوكسيلية وحيدة الكربوكسيل، أعطى عدة أشكال بلورية كان من المتعذر الحصول عليها من المحلول.[2]

وكذلك لاحظ Etter and Adsmond وجود شكلين بلوريين للبلورات التشاركية 1:1 الحاوية على حمض كربوكسيليك و بيريميدين أمين.



حمض كربوكسيليك بيريميدين أمين

وذلك في حال تحضير باستخدام طريقة المحلول، ولكن شكل بلوري واحد فقط تم الحصول عليه بطريقة السحل بالحالة الصلبة solid state grinding.[24]

ويعزو البعض عدم ظهور تعدد الشكل البلوري بشكل واسع في البلورات التشاركية إلى محدودية طرق التحري التي تحافظ على البلورات التشاركية المتشكلة.[39]

٧- ذوبانية البلورات التشاركية:

بينت الدراسات التي أجراها Childs etal على البلورات التشاركية للـــ كاربامازبين أن البلورات التشاركية الحاوية على CCF عالي الذوبانية بالماء تفككت بالماء، أما البلورات التشاركية الحاوية على CCF منخفض الذوبان نسبياً بالماء فقد بقيت بشكل بلورات تشاركية، وبالتالي يمكن الإقتراح أن ذوبانية الـــ CCF بالماء يمكن أن تكون مؤشر لثباتية وذوبانية البلورات التشاركية.[32][15]

كما أن ذوبانية البلورات التشاركية تعتمد على تركيز مكونات البلورات التشاركية في المحلول وعلى درجة الـــ PH عندما يكون واحد أو أكثر من المكونات متأين، أما البلورات التشاركية التي تحوي مكونات معتدلة neutral cocrystal والتي يمكن أن تتأين عند الذوبان dissolution فإن ذوبانية البلورات التشاركية تعتمد على درجة Pka للمكونات وPH المحلول.[40][9]

٨- بعض نقاط الضعف التي تعاني منها البلورات التشاركية:

على الرغم من الفوائد الكثيرة التي تقدمها البلورات التشاركية إلا أنها ليست علاجاً لكل المشاكل والعيوب الفيزيائية التي قد تواجهنا بالصيدلة.

حيث يمكن لبعض البلورات التشاركية أن تخضع للتفكك dissociation عند التخزين بشروط رطوبة نسبية عالية كما يمكن أن يحصل التفكك عند ذوبان dissolution بعض هذه البلورات التشاركية.

أيضاً هناك إمكانية لاستبدال أحد مكونات البلورات التشاركية cocrystal agent بأحد السواغات excipient خلال الصياغة كما في البلورات التشاركية لـ SD:SA.

إضافة لذلك فإن تشكل البلورات التشاركية هو حدث لا يمكن توقعه بشكل كبير ففي إحدى الدراسات التي أجريت على ١١ مادة فعالة عولجت مع السكرين كانت النتيجة أن مادة واحدة فقط شكلت بلورة تشاركية هي piroxicam.[16][15]

٩- حالات مدروسة من البلورات التشاركية الصيدلانية والميزات التي تقدمها:

٩-١ البلورات التشاركية للـ كاربامازبين

Pharmaceutical cocrystal of carbamazepine (Tegretol)®

كاربامازبين هو دواء مضاد للصرع anti epileptic drug وهو مستخدم منذ أكثر من ثلاثة عقود وإن الإعطاء الفموي للـ كاربامازبين يواجه العديد من التحديات من أهمها الذوبانية المنخفضة بالماء low water solubility مع جرعة عالية لازمة للحصول على التأثير العلاجي المطلوب وبالتالي فإن الذوبانية هي المرحلة المحددة لتوافره الحيوي.

وعلى العكس من بنيته الجزيئية البسيطة فإن كاربامازبين يظهر بعض التعقيد بأشكاله البلورية حيث يوجد 4 أشكال بلورية لا مائية anhydrous polymorph وشكلين solvate هما (dihydrate و acetone solvate) وملحين أمونيوم two ammonium salts، لذلك فإن كاربامازبين يستخدم كمرشح مثالي لإيضاح كيف أن البلورات التشاركية للـ APIs يمكن أن تحسن خواصها الفيزكيميائية مقارنة مع الأشكال البلورية الأخرى لهذه المواد الفعالة.

وقد أظهرت البلورات التشاركية للكاربامازبين مع السكرين CBZ:SAC cocrystal تحسن هام في الثباتية الفيزيائية physical stability (من حيث عدم امتصاص الرطوبة) كما أنها امتلكت خواص

أفضل من حيث الذوبان dissolution properties وثبات للمعلقات suspension stability وأوضحت الحركية الدوائية pharmacokinetics على الكلاب أن CBZ:SAC cocrystal تُظهر C_{max} أعلى وT_{max} مشابه للشكل المسوق تجارياً (Tegretol ®).
كما تم تحديد درجات الانصهار لـِ 13 بلورة تشاركية للـــ كاربامازبين وقد تبيّن أن اثنتين فقط تملكان درجات انصهار أعلى من كاربامازبين.
وباختصار يبدو أن البلورات التشاركية CBZ:SAC cocrystal تملك خواص أفضل من الأشكال البلورية الموجودة للـــ كاربامازبين.[41][8][5]

٩-٢ البلورات التشاركية للـــ تيوفلين Cocrystal of theophylline

تيوفلين هو دواء يستخدم في الأمراض التنفسية مثل الربو asthma ومن وجهة نظر فيزكيميائية فإن تيوفلين يواجه العديد من التحديات أيضاً أثناء صياغته بشكل صيدلاني، حيث أنه من المعروف أنه يتقلب interconvert بين الشكل البلوري اللامائي anhydrate والشكل البلوري أحادي الماء mono hydrate وذلك حسب الرطوبة النسبية relative humidity (RH) وهذا التقلب العكوس للهيدرات هو مشكلة تشير أن كلا الشكلين المائي hydrate واللامائي anhydrate غير ثابتين في شروط التصنيع العادية. وقد تم تحضير عدة بلورات تشاركية للـــ تيوفلين مع oxalic acid و malonic acid و maleic acid و glutaric acid بطريقة تبخير المذيب solvent evaporation وكانت ذات ثباتية جيدة تجاه التقلب العكوس فيما بين الشكل البلوري اللامائي والشكل البلوري المائي الذي ينتج برطوبة نسبية منخفضة أو مرتفعة.
وبما أن الثبات تجاه الرطوبة النسبية يعني الثبات أثناء التخزين storage لذلك تم تحليل بيانات مخططات انعراج الأشعة السينية (XRPD) في 4 مستويات من الرطوبة النسبية هي (0%، 43%، 75%، 98%) مدة 4 أزمنة مختلفة هي (1 يوم – 3 يوم – أسبوع – 7أسابيع) (من المعرف أن تيوفلين يتحول إلى تيوفلين أحادي الماء عند تخزينه لـــ 7 أسابيع في رطوبة 75% أو أعلى) إلا أنه لم يلاحظ في أي من البلورات التشاركية للـــ تيوفلين تشكل هيدرات وهذا دليل على أن تشكل الهيدرات في البلورات التشاركية هو أقل احتمالاً من الجمل احادية المكون للـــ تيوفلين.
وإن الثباتية بالرطوبة النسبية العالية للبلورات التشاركية للـــ تيوفلين تثبت تحسن الثباتية الفيزيائية والذي يضمن تجنب تشكل الهيدرات.[13][7]

وكان هناك إمكانية لتشكيل بلورات تشاركية لا مائية باستخدام الشكل المائي للمكونات (كما في حالة البلورات التشاركية لهيدرات الكافئين وحمض سيتريك أحادي الماء) ولهذا أهمية خاصة للمواد الفعالة API التي يصعب الحصول عليها بشكل لا مائي بينما يكون تشكل هيدرات لها سهل.[42]

هذه الدراسات وغيرها أثبتت أن استخدام البلورات التشاركية هو طريقة فعالة لزيادة التوافر الحيوي للأدوية ذات الذوبانية المنخفضة بالماء، وتحسين الثباتية الفيزيائية لبعض الأدوية غير الثابتة.[38]

ويمثل الجدول 1 بعض البلورات التشاركية الصيدلانية التي تم تحضيرها والميزات التي قدمتها. [44][43][2]

الجدول 1: بعض الأمثلة عن البلورات التشاركية الصيدلانية.

المادة الفعالة	CCF	طريقة التحضير	الخواص المحسنة	المرجع
Aspirin	4،4'- Dipyridil	طريقة الترويب		Walsh *et al.* 2003
Caffeine	Oxalic acid Glutaric acid	السحل بوجود نقطة مذيب	الثباتية الفيزيائية	Trask *et al.* 2005
Carbamazepine	Nicotinamide Saccharin	الترسيب بالتبريد	الثباتية الفيزيائية– معدل الذوبان– التوافر الحيوي	Hickey *et al.* 2007
Fluoxetine hydrochloride	Benzoic acid	تبخير المذيب	معدل الذوبان	Childs *et al.* 2004
	Succinic acid Fumaric acid			
Flurbiprofen	4،4'- Dipyridil	تبخير المذيب		Oberoi *et al.* 2005
Ibuprofen	4،4'- Dipyridil Nicotinamide	تبخير المذيب	الذوبانية	Walsh *et al.* 2003
Indomethacin	Saccharin	تبخير المذيب – السحل بوجود نقطة مذيب	الثباتية الفيزيائية – معدل الذوبان	Basavoju *et al.* 2008
Itraconazole	Malic acid Tartaric acid Succinic acid	تبخير المذيب	معدل الذوبان	Remenar *et al.* 2003
Norfloxacin	Isonicotinamide Succinic acid Malonic acid Maleic acid	تبخير المذيب	الذوبانية	Basavoju *et al.* 2006
Paracetamol	4،4'- Dipyridil	تبخير المذيب		Oswald *et al.* 2004
Piroxicam	Saccharin			Childs *et al.* 2007

ورغم هذه الأبحاث حول البلورات التشاركية الصيدلانية والتي تظهر الفوائد الممكنة للبلورات التشاركية وتكسب اهتمام متزايد بالبلورات التشاركية كوسيلة لتحقيق استخدامات علاجية محسنة.[15]

إلا أن هذا المجال من الأبحاث الصيدلانية مايزال غير ناضج ويتطلب دراسة أكثر قبل أن تعتبر البلورات التشاركية تقنية يمكن الاعتماد عليها لتحسين الامتصاص الفموي للأدوية وتوافرها الحيوي.[5] حيث أن إنتاج بلورات تشاركية ذات خواص مرغوبة (مثلاً ذوبانية أفضل من الشكل الأصلي) لا يعني بالضرورة الحصول على المتطلب الصيدلاني المرغوب، حيث يتوجب إجراء الكثير من الفحوصات للخواص الفيزكيميائية لهذه البلورات مثل الثبات خلال شروط التخزين والتصنيع أو بشكل المستحضر الصيدلاني لضمان عدم حدوث تفكك للبلورات التشاركية إلى مكوناتها الأولية.

١٠- طرق التحليل والأجهزة المستخدمة في التحري عن البلورات التشاركية:

التقنيات المستخدمة في تحري تشكل البلورات التشاركية هي:

١- Powder crystal X-Ray diffraction (PXRD)
٢- Thermal analysis (DSC and DTA)
٣- IR- spectroscopy analysis
٤- FT-Raman
٥- Single crystal x-ray

بسبب قدرتها على تمييز البنى الجزيئية molecular structure للبلورات التشاركية الناتجة بشكل قاطع، وذلك من خلال ملاحظة الفرق بين طيف المواد الأولية (المكونات النقية للبلورات التشاركية) وطيف البلورات التشاركية الناتجة.

يمكن أن يستخدم طيف XRPD لتحديد الطور البلوري crystalline phases وقياس التغيرات الكمية في التبلور، وهو طريقة مفضلة للتمييز السريع للطور الجديد.

كما أن طيف الـ single crystal x-ray هو التقنية المفضلة لدراسة البلورات التشاركية، ولكن البلورات الملائمة للتحليل بـ X-ray لا يمكن دائماً الحصول عليها، لذلك من المفيد استخدام العديد من تقنيات الطيف الضوئي spectroscopy technique (مثل raman و IR) لوصف البلورات التشاركية الجديدة.

حيث أن طيف الـ IR يمكن أن يكون أداة قوية لتحديد تشكل البلورات التشاركية، حيث يمكن استخدام طيف FT-IR لتحديد التآثرات بين الجزيئات intermolecular interaction والروابط الهيدروجينية.

أما البنية ثلاثية الأبعاد للبلورات التشاركية فيتم تحديدها بواسطة single crystal X-Ray diffraction.

وإن معدل التكافؤ الرياضي الكيميائي stoichiometry للبلورات التشاركية فيتم تأكيده بواسطة NMR والتحليل العنصري elemental analysis.[6][24][35][37]

ثانياً– الدراسة العملية

١- هدف البحث:

إن أحد أهم التحديات التي تواجه الصناعة الصيدلانية هي تطوير طرق جديدة لتحسين الخواص الفيزكيميائية للمكونات الدوائية الفعالة Pharmaceutical Active Ingredients، مثل (الذوبانية solubility، معدل الذوبان dissolution rate، درجة الانصهار melting point، الميل لامتصاص الرطوبة hygroscopicity، قابلية الانضغاط على شكل مضغوطة tablettability) وبالتالي تحسين أداء الشكل الصيدلاني من حيث (الثبات، الفعالية، والتوافر الحيوي).

حيث أن القدرة على إيصال الدواء للمريض بأمان safe وفعالية efficient وبطريقة منخفضة الكلفة اعتماداً على الخواص الفيزكيميائية للمواد الفعالة يشكل دافع قوي لاكتشاف طرق جديدة لتصميم المواد الصيدلانية الصلبة ذات الخواص الفيزكيميائية المرغوبة.

وإن تعديل هذه الخواص الفيزكيميائية بالطرق الشائعة كتحضير أملاح للمواد الدوائية أو أشكال بلورية أو لا بلورية أخرى له تأثير محدود في بعض الحالات كما رأينا بالقسم النظري، إضافة لعدم ثبات الشكل اللا بلوري وإمكانية حدوث تحولات بين الأشكال البلورية.

ولهذا فإن تحضير بلورات تشاركية cocrystal هي طريقة بديلة وواعدة لتحسين الخواص الصيدلانية المختلفة من ذوبانية ومعدل ذوبان.

وهي تقنية جديدة، وقد لفتت الانتباه في السنوات الأخيرة سواءً في المجال الصناعي أو الأكاديمي.

وتعتبر مضادات الذهان من المواد التي تحتاج إلى تحسين خواصها الصيدلانية وبشكل خاص ذوبانيتها وبالتالي معدل ذوبانها، وذلك لكون معظمها ضمن المجموعة الثانية من نظام التصنيف الصيدلاني الحيوي biopharmaceutical classification system.

وإن مضادات الذهان anti psychotic drugs والتي هي من أهم الزمر الدوائية، حيث تفيد في علاج الكثير من الاضطرابات النفسية التي تتضمن: الفصام schizophrenia والإضطرابات ثنائية القطب bipolar disorder، ولكن كلها تشترك بمجال واسع من التأثيرات الجانبية.

وبشكل عام فإن مضادات الذهان اللانمطية atypical يمكن أن تسبب تأثيرات خارج هرمية extra pyramidal side effect (EPS) أقل من مضادات الذهان التقليدية.

وإن مركب ريسبريدون risperidone الذي يعتبر من مضادات الذهان اللانمطية يستخدم بعلاج الاضطرابات النفسية، وتم قبوله من قبل الـ FDA كدواء مضاد للذهان لانمطي لأنه يملك تأثيرات خارج هرمية (EPS) أقل من مضادات الذهان التقليدية.

لكن التأثيرات خارج هرمية (EPS) تعتمد على جرعة ريسبريدون، حيث إن المعالجة بجرعة منخفضة من ريسبريدون مطلوبة لضبط أعراض الذهان، وإن العلاج طويل المدى ضروري لعلاج الاضطرابات النفسية، وبالتالي فإن استخدام الدواء بأقل جرعة فعالة ممكنة هو أمر منصوح به لخفض التأثيرات الجانبية الرئيسية.[45]

وريسبريدون هو الجيل الثاني من مضادات الذهان anti psychotic وله آلفة عالية لمستقبلات (5-HT_2) ومستقبلات الدوبامين D2 ومستقبلات الفا -١- الأدرينرجية ومستقبلات الهيستامين H_1، وقد تم قبوله في الولايات المتحدة من قبل الـ FDA عام 1993 لعلاج الفصام schizophrenia وفي عام 2007 تم قبوله على أنه الدواء الوحيد الذي يمكن إعطاؤه لمرضى الفصام اليافعين الذين تتراوح أعمارهم بين 13-18 كما تم قبوله لعلاج الاضطرابات ثنائية القطب bipolar disorder في اليافعين والأطفال الذين تقع أعمارهم بين 10-18 سنة.[46]

كما يستخدم أيضاً بعلاج الإكتئاب الذهاني psychotic depression.[47]

وتصنف هذه المادة في الزمرة الدوائية الثانية في التصنيف الصيدلاني الحيوي biopharmaceutical classification system (BCS) class II compound التي تتمتع بذوبانية منخفضة ونفوذية عالية low solubility and highly permeability لذلك تم اختيارها كنموذج model لمحاولة تحسين خواصها الصيدلانية باستخدام تقنية التبلور التشاركي cocrystallisation حيث أنها تعطي أثاراً جانبية خطيرة (EPS) ومتعلقة بالجرعة رغم أنها تملك جرعة علاجية منخفضة نسبياً.

وقد كان هناك عدة محاولات لتحسين ذوبانيته بعدة طرق، سواءً بتحضير مذيلات micelles من الـ polyethylene glycol (PEG)، أو تشكيل معقدات مع مركبات السيكلوديكسترين Cyclodextrins، أو تحضير جسيمات نانومترية nanoparticles، والذي أدى إلى إطالة مدة تأثيره وبالتالي خفض الجرعة.[47][48][49]

وقد كانت التأثيرات الجانبية خارج هرمية أقل وهذا يمكّن من تحسين علاج الإضطرابات النفسية.[45]

إضافة لعدة محاولات لتحسين ذوبانيته بطرق أخرى تعتمد على تحسين معدل الذوبان Dissolution rate باستخدام عوامل فعالة سطحياً surfactant، أو تشكيل مبعثرات صلبة solid dispersion مع

عوامل منحلة بالماء مثل بولوكسامير poloxamer أو بولي إيثيلين غليكول polyethylene glycol أو بولي فينيل بيروليدون poly vinyl pyrollidone (PVP).[50][51]

أما المبعثرات الصلبة مع عوامل غير منحلة بالماء مثل eudragit أو hydroxyl propyl methyl cellulose phthalate فقد أدت لتأخير تحرر الدواء.

وإن كل تقنية من هذه التقنيات المستخدمة تملك بعض نقاط الضعف التي تحد من امكانية استخدامها، فمثلاً المبعثرات الصلبة تكون فيها المادة الفعالة بشكل لا بلوري amorphous وبالتالي هناك إمكانية لتحوله إلى الشكل البلوري الأكثر ثبات خلال عمليات التحضير أو التخزين.

كما أن معظم المكاثير (بوليميرات polymers) المستخدمة في المبعثرات الصلبة يمكن أن تمتص الرطوبة والذي يمكن أن يؤدي إلى انفصال الطور phase separation أو نمو البلورات crystal growth أو التحول من الشكل اللابلوري إلى الشكل البلوري أو من الشكل البلوري متبدل الاستقرار metastable إلى الشكل الأكثر ثبات وهذا كله يمكن أن يؤدي لخفض الذوبانية ومعدل الذوبان.[52]

لذلك تم اختيار تقنية التبلور التشاركي cocrystallization لمحاولة تحسين خواصه الصيدلانية حيث لم تسبق محاولة تحسين خواصه باستخدام هذه التقنية، وسيتم تحري إمكانية تحضير بلورات تشاركية مع العديد من العومل المشكلة للبلورات التشاركية من زمر مختلفة وذات خواص فيزكيميائية مختلفة وباستخدام طرق تحري متنوعة تشمل التحري باستخدام المجهر الإستقطابي وجهاز المسح الحراري التفاضلي وملاحظة مدى فعالية هذه الطرق في التحري عن البلورات التشاركية.

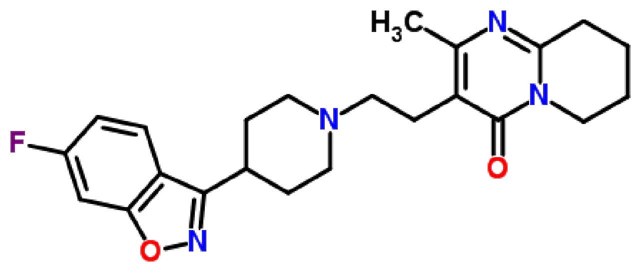
التأثيرات الجانبية للـــ ريسبريدون:

انخفاض ضغط low blood pressure – تيبس عضلات muscle stiffness – ألم عضلات muscle pain – تهدئة sedation – اضطرب الوظيفة الجنسية sexual dysfunction – رعاش tremors – زيادة لعاب increased salivation – انسداد أنف stuffy nose – ألم ثدي breast tenderness – تملل akathisia – قلق مزمن sever anxiety – انزعاج dysphoria – أرق insomnia وحدوث إلبان في كلا الجنسين.[53]

خواص ريسبريدون:

الاسم العلمي: هو من مشتقات بنزوكسازول benzisoxazol derivative

3-[2-[4-(6-fluoro-1, 2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro -2-methyl-4H-pyrido[1,2-a] pyrimidin-4-one.



الصيغة: $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ [55][54]

الوزن الجزيئي Mol. Mass: 410.485 g/mol

درجة الانصهار: 173 [56]

درجة الـــ pka: Pka1 = 8.24 pka2= 3.11.[57]

التوافر الحيوي النسبي: 70%

الإستقلاب: كبدي بواسطة CYP2D6

العمر النصفي half life: 3-20 ساعة

الإطراح elimintion: بولي urinary

الفئة الحملية pregnancy cat: (c)

الإعطاء: فموي oral أو بشكل حقن عضلي Intramuscular injection

الأشكال الصيدلانية:

أقراص ملبسة بالفلم film coated tablet بعيار 0.25 −0.5 −1 −2 −3 − 4 ملغ

محلول الفموي oral solution (30 مل − 1 ملغ/ مل)

أمبولات بشكل حقنة مدخرية depot injection تعطى مرة كل أسبوع وتوجد بالتراكيز التالية 12.5− 25 − 37.5− 50 ملغ.[53][46]

الخواص الفيزيائية:

مسحوق أبيض أو أبيض مسمر، غير ذواب insoluble في الماء، وينحل بحرية freely soluble في الميثيلين كلوريد، وينحل في الميثانول، بطيء الذوبان في الكحول ويذوب في المحاليل الحمضية الممددة.[58][46]

يُظهر ريسبريدون ظاهرة تعدد الشكل البلوري، حيث يملك ٣ أشكال بلورية هي A، B، E ولكن تم تحديد الإحداثيات الذرية atomic coordinates للشكل A فقط، والشكل الفعال المستعمل هو الشكل A وقد تم دراسة ثباته وتبيّن أنه لا يعاني من أي تحول خلال عمليات التصنيع أو خلال التخزين لفترة سنتين.[55][54][16]

٢- المواد المستخدمة في الدراسة:

تم شراء المواد المستخدمة من المصادر التالية:

١- المادة الدوائية الفعالة (ريسبريدون risperidone) من Chempifine، India

٢- المواد المستخدمة كعوامل مشكلة للبلورات التشاركية (CCF).

(Salicylic acid, Fumaric acid, Malic acid, 4-aminobenzamide, Succinic acid, Adipic acid, Nicotinamide, 4,4’- Bipyridine, Benzoic acid, Sucrose, Saccharin, Benzohydroxamic acid, Pyridoxol hydrochloride, 4-Bipyridine carboxylic amide, Glycine).

من شركة Merck، Germany

Acetylsalicylic acid من شركة SIGMA-ALDRICH، China

Urea، Ascorbic acid من شركة BDH، England

Acetaminophen من شركة Sigma-Aldrich، USA

Indomethacin من شركة SIGMA-ALDRICH، Switzerland

كل المذيبات المستخدمة كانت بنقاوة > 99.8% وتم تأمينها من شركة PA panreac، España .

٣- تحري البلورات التشاركية:

تم التحري عن إمكانية تشكل بلورات تشاركية للـــ ريسبريدون مع عدد كبير من المواد المشكلة للبلورات التشاركية CCF وقد كانت كلها صلبة بحرارة الغرفة وتملك ذوبانية مختلفة بالماء (مختلفة القطبية) ودرجات انصهار وحموضة (pH) مختلفة ومعظمها مقبول صيدلانياً، {وحتى بعض المواد غير المقبولة صيدلانياً يمكن استخدامها كمرحلة انتقالية (متواسطة) في تحضير البلورات التشاركية حيث يتم استبدالها لاحقاً بمادة مقبولة صيدلانياً كما ذكرنا في القسم النظري (صفحة 27)} وهذه المواد شملت.

مواد دوائية، أحماض عضوية، سكاكر، أحماض أمينية، ومركبات كيميائية وهي.

نيكوتيناميد nicotinamide، حمض سوكسينيك succinic acid، حمض فوماري Fumaric acid، ٤- أمينو بنزاميد 4-aminobenzamide، حمض ماليك malic acid، ٤- بي بيريدين كربوكسيليك أميد 4-bipyridine carboxylic amide، أسيتامينوفين Acetaminophen، حمض أستيل ساليساليك Acetylsalicylic acid، حمض أديبيك Adipic acid، حمض بنزوهيدروكساميك Benzohydroxamic acid، سكارين Saccharin، حمض صفصاف Salicylic acid، بولة Urea، سكروز Sucrose، ٤- ٤َ بي بيريدين 4،4'- Bipyridine، حمض بنزوئيك Benzoic acid، بيريدوكسول هيدروكلوريد Pyridoxol hydrochloride، حمض أسكوربيك Ascorbic acid، اندوميتاسين Indomethacin، غليسين Glycine.

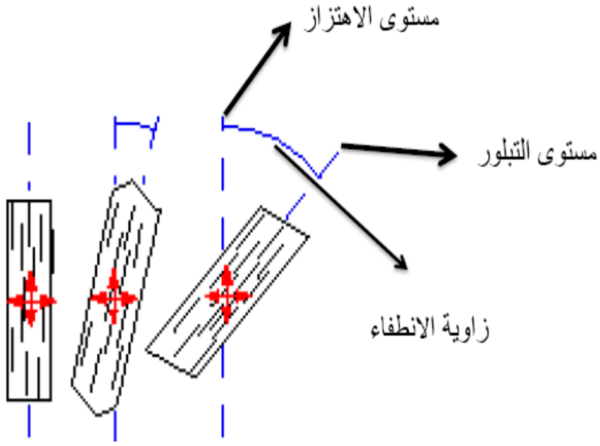
وقد تم استخدام عدة طرق للتنبؤ و التحري عن البلورات التشاركية التي يمكن تشكلها، وهذه الطرق هي.

٣-١ التحري باستخدام المجهر الاستقطابي Polarized Optical Microscopy:

تملك المجاهر مجال واسع من التقنيات المتنوعة وعدد كبير من التطبيقات العملية الهامة في المجال الصيدلاني، وتلعب المجاهر حالياً دور هام واساسي في عمليات التطوير والبحث عن أدوية جديدة.[59]

وقد تم استخدام طريقة قد تكون جديدة وسهلة لتحري تشكل البلورات التشاركية، وهي تعتمد على تحديد زاوية الإنطفاء A_e extinction angles للبلورات والتي تعرّف بأنها الزاوية بين المحور

الضوئي للبلورة[8] و محور الاهتزاز الضوئي (محور اهتزاز الضوء المستقطب) وهي تملك عدة تطبيقات هامة في العديد من المجالات، حيث أنها تعطي فكرة سريعة عن تركيب الفلزات المعدنية، كما أنها تسمح بالتمييز بين البلورات مثل البلورات أحادية الميل monoclinic والبلورات المعينية orthorhombic، ويتم قياسها بتحديد الزاوية بين الإضاءة الأعظمية { التي تكون فيها الزاوية ما بين محور التبلور (المحور الضوئي للبلورة) و جهة الضوء المستقطب أقل ما يمكن، ويكون عندها محور التبلور موازي لمحور اهتزاز الضوء المستقطب} والإضاءة الدنيا للبلورات {عندما تكون الزاوية المشار إليها أعلاه أكبر ما يمكن}، باستخدام المجهر الاستقطابي وهي تعتبر من الخواص الفيزيائية المميزة للبلورة والمخطط 4 يبيّن كيف يتم تحديد زاوية الانطفاء.[60][61][62]



المخطط 4: كيفية تحديد زاوية الانطفاء.

وقد تم تحديد زاوية الانطفاء لكل المواد بعد إعادة بلورتها من المذيب (1:1)(dichloromethane: ethanol) وقد تم اختيار هذا المذيب لأنه قادر على حل جميع الأمزجة بالتجربة، حيث أن ريسبريدون ينحل في ثنائي كلور الميثان ولا ينحل في الإيثانول، كما أن العديد من المواد المستخدمة كعوامل مشكلة للبلورات التشاركية تنحل في الإيثانول ولا تنحل في ثنائي كلور الميثان.

وقد تم تحديد زوايا الإنطفاء ودراسة التشابه في شكل البلورات باستخدام مجهر استقطابي Olympus Model BX41 TF (Japan).

وتم تصوير البلورات باستخدام كاميرا Olympus Digital Camera, C4040Z, Japan.

[8] المحور الضوئي لأي قطعة ضوئية هو المحور الذي يمر به الضوء دون أن يعاني أي تغير أي يحافظ على طبيعة الضوء كما أن قرينة الانكسار لا تتغير

وذلك بوضع 1 ملغ تقريباً من المادة على صفيحة زجاجية وحلها بقطرات من المذيب المستخدم ثم تبخير المذيب وفحص البلورات تحت المجهر الإستقطابي.

وقد تم تحديد زوايا الانطفاء كما يلي:

١- تدوير الساحة حتى تصبح إضاءة البلورة أعظمية وتحديد الدرجة المرافقة لهذه الإضاءة

٢- تدوير الساحة وتحديد الدرجة التي تصبح فيها البلورة عاتمة

٣- يكون الفرق بين الدرجتين هو زاوية الانطفاء

ومن خلال تحديد زوايا الانطفاء لبلورات المواد الأولية والأطوار الناتجة عن إذابة مزيج (1:1) من المادة الفعالة مع الــ CCF في المذيب (dichloromethane: ethanol)(1:1) ثم تبخير المذيب، فإن اختلاف زاوية انطفاء الطور الناتج عن زوايا انطفاء المواد الأولية يمكن أن يعطي إشارة لتشكل طور جديد قد يكون بلورات تشاركية.

يبيّن الجدول 2 زوايا الإنطفاء التي تم تحديدها للمواد المستخدمة والأطوار الناتجة.

الجدول 2: يبيّن زوايا الإنطفاء التي تم تحديدها للمواد المستخدمة والأطوار الناتجة

المادة الفعالة	زاوية انطفاء المادة الفعالة A_e	CCF	زاوية الانطفاء A_e لــ CCF	زاوية الانطفاء A_e للطور الناتج
Risperidone	23	Nicotinamide	18	20
Risperidone	23	Acetaminophen	22	–
Risperidone	23	4-Bipyridine carboxylic amide	20	-
Risperidone	23	4-amino Benzamide	21	-
Risperidone	23	adipic acid	16	-
Risperidone	23	ascorbic acid	20	-
Risperidone	23	Acetylsalicylic acid	17	-
Risperidone	23	benzohydroxamic acid	24	-
Risperidone	23	Benzoic acid	21	-
Risperidone	23	Bipyridene	15	-
Risperidone	23	Fumaric acid	-	-

15	11	malic acid	23	Risperidone
-	22	pyridoxol HCL	23	Risperidone
-	14	Saccharin	23	Risperidone
-	12	Salicylic acid	23	Risperidone
-	19	sucinic acid	23	Risperidone
-	19	Indomethacin	23	Risperidone
-	28	Sucrose	23	Risperidone
-	25	Urea	23	Risperidone
-	20	Glysin	23	Risperidone

(−) تعني عدم تغير زوايا الإنطفاء للمواد الممزوجة

ويبيّن الجدول 2 إمكانية تشكل بلورات تشاركية مع كل من nicotinamide (NCT) و malic acid. حيث نلاحظ من الجدول أن زاوية الانطفاء كانت مختلفة بالنسبة لطورين فقط من الأطوار الناتجة وهما الأمزجة مع كل من نيكوتيناميد وحمض ماليك.

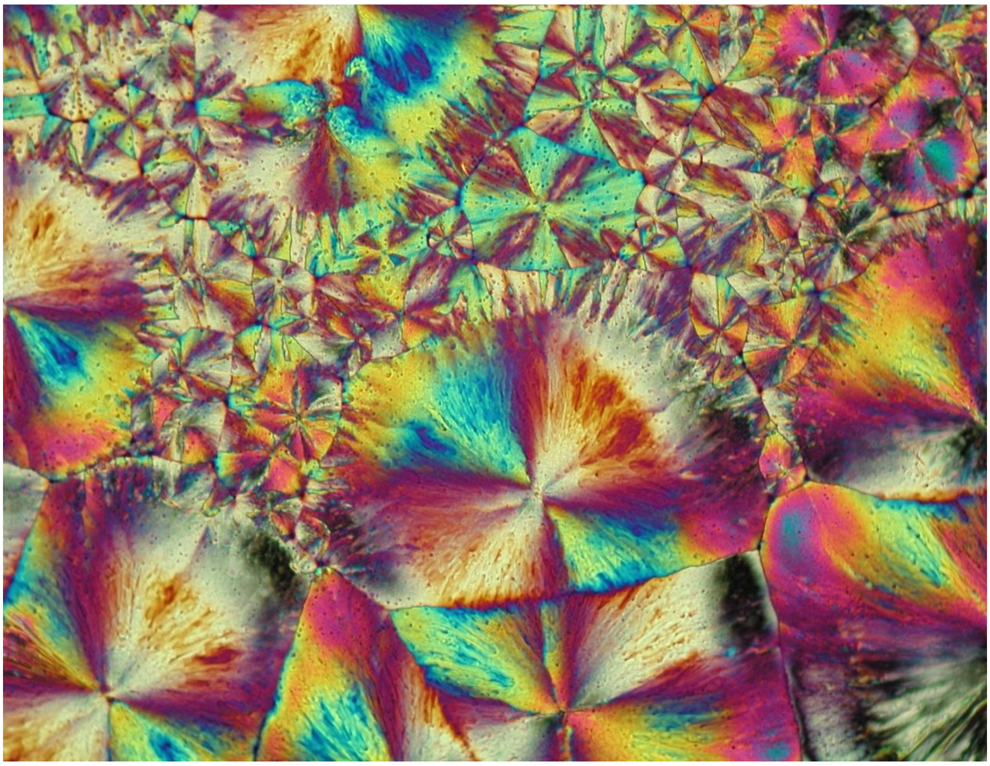
أما في بقية الأطوار فلاحظنا أنها لم تكن تملك زوايا انطفاء خاصة بها بل كانت مماثلة لزاوية انطفاء المادة الفعالة أو الـــ CCF (حسب البلورة المدروسة) وهذا بسبب تبلور كل مادة على حدا وعدم تشكل طور جديد.

لكن عملياً تم الحصول على بلورة تشاركية واحدة فقط هي Risperidone: Nicotinamide (Ris:NCT) cocrystal (1:1) وقد تم التأكد من ذلك بعدة طرق كما سنرى لاحقاً.

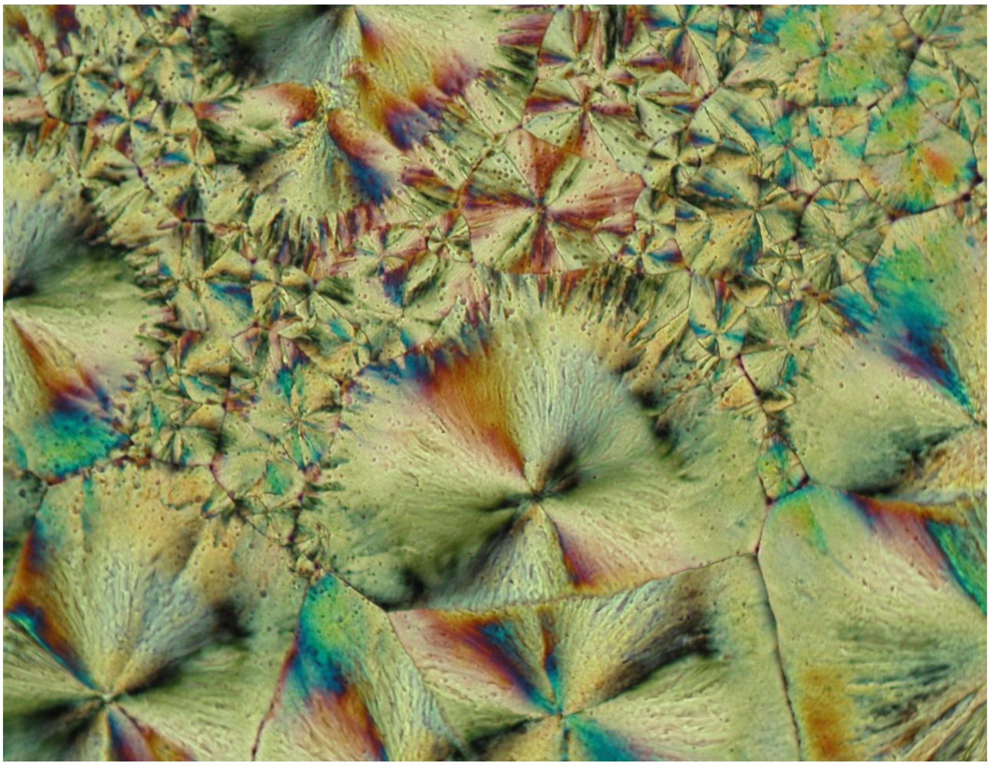
ونذكر هنا أننا لم نكن قادرين على تحديد زاوية الإنطفاء لحمض فوماريك لأن البلورات كانت شفافة وغير ملونة ولذلك لم يكن لها زاوية انطفاء والذي قد يكون ناجم عن عدم وضوح السطوح البلورية أو إجهاد الشبيكة البلورية.

ونلاحظ في الشكلين 6 و 7 كيف تم تحديد زاوية الإنطفاء باستخدام المجهر الاستقطابي.

وهكذا فإن هذه الطريقة يمكن أن تفيد في حصر العدد الكبير لِـــ CCF التي يتم تحريها وتُمكن من التنبؤ بالبلورة التشاركية التي يمكن الحصول عليها.



الشكل 6: بلورات نيكوتيناميد بحالة إضاءة أعظمية.



الشكل 7: بلورات نيكوتيناميد بحالة إضاءة دنيا.

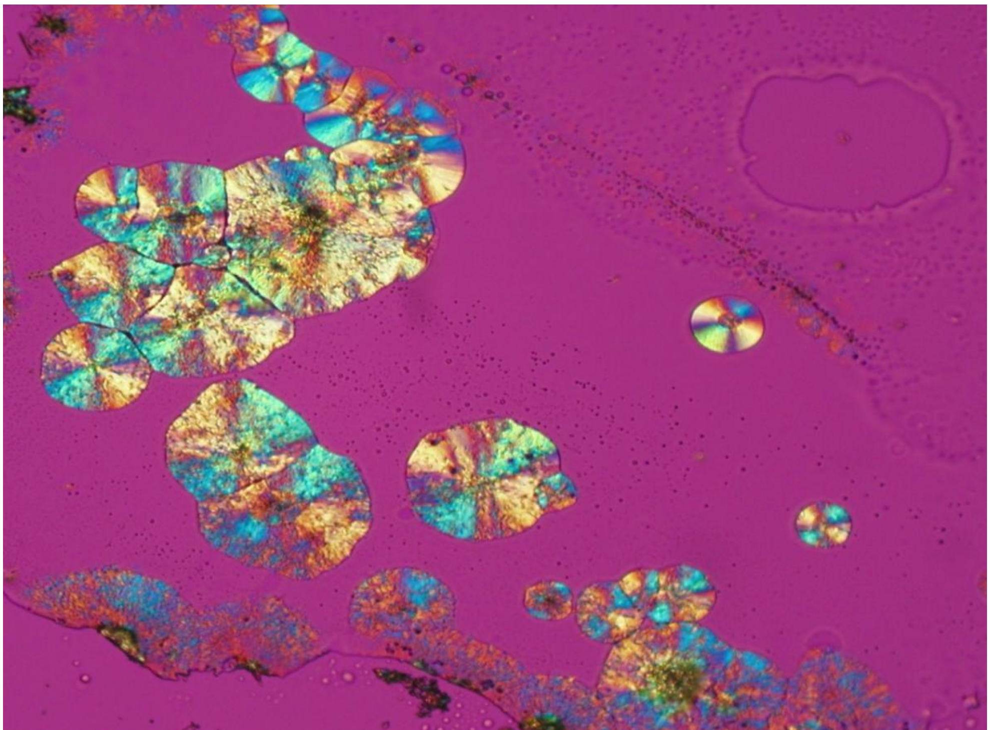
وتتميز هذه الطريقة بأنها:

- طريقة سهلة وبسيطة حيث أنها لا تحتاج سوى إلى مجهر إستقطابي وصفيحة زجاجية لتحديد زوايا الانطفاء.
- طريقة سريعة: حيث تعطي فكرة سريعة عن البلورات التشاركية التي يمكن أن تشكلها المادة الفعالة وبالتالي تساهم في حصر العدد الكبير من الـــ CCF الواجب تحريها وخلال زمن قصير.
- طريقة منخفضة الكلفة: حيث أنها لا تحتاج سوى القليل من المذيبات مما يجعلها أيضاً طريقة صديقة للبيئة.

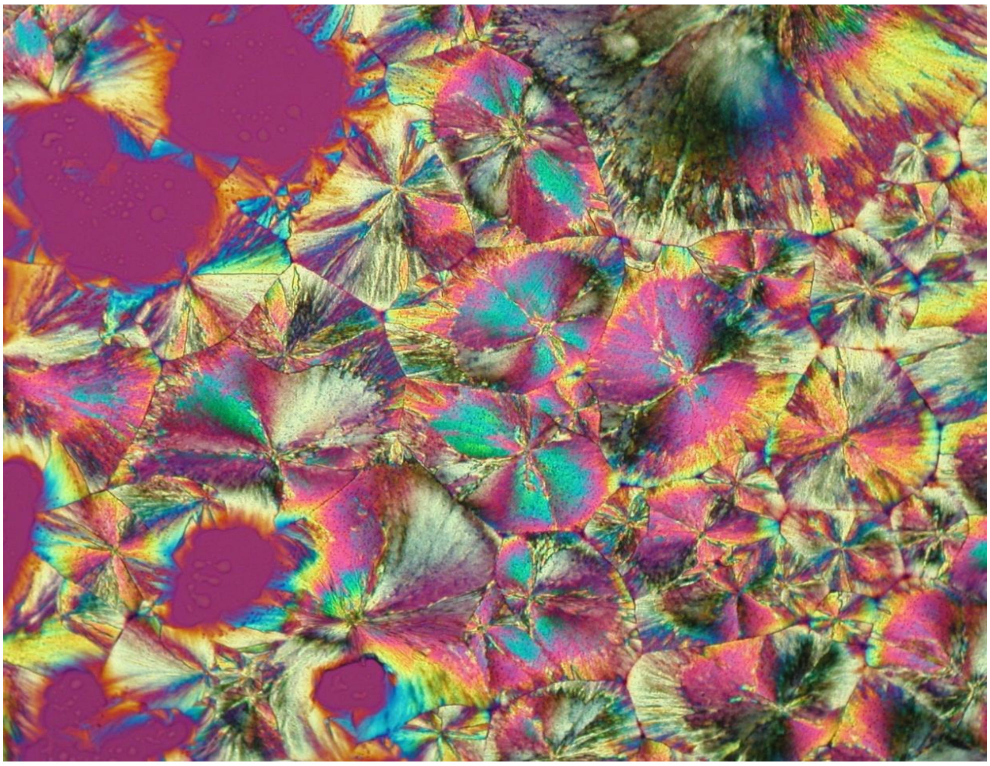
إلا أن هذه الطريقة تبقى بحاجة للمزيد من الدراسة للتأكد من دقتها، كما أنها لا تفيد في حالة البلورات الشفافة غير الملونة كما في حالة حمض فوماريك.

وقد كان من المثير للانتباه وجود تشابه في شكل البلورات للـــ ريسبريدون والمواد التي تم التنبؤ بإمكانية تشكيلها لبلورات تشاركية حسب الطريقة السابقة (وهي نيكوتيناميد وحمض ماليك) بعد إعادة بلورتها في نفس المذيب تحت المجهر الاستقطابي إلا أنه لا يوجد تفسير علمي لذلك وقد يكون ذلك عامل مساعد في تحري البلورات التشاركية.

ونلاحظ في الشكلين 8 و 9 التشابه في شكل البلورات بين ريسبريدون ونيكوتيناميد بعد إعادة بلورتها في نفس المذيب.

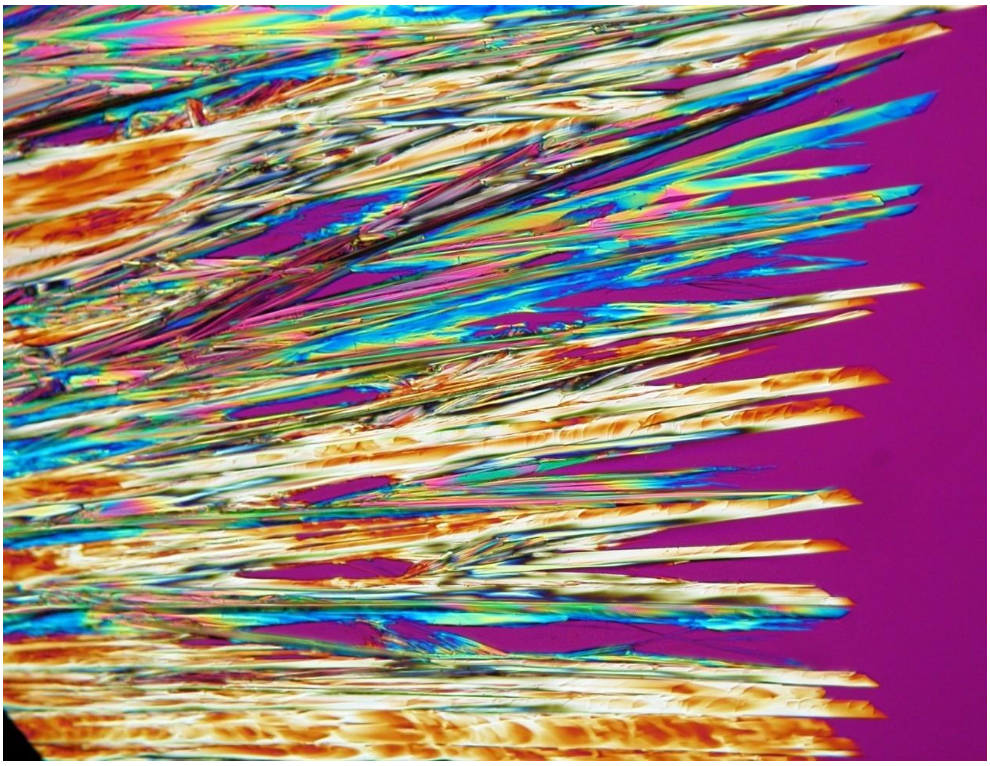


الشكل 8: بلورات ريسبريدون بعد إعادة بلورتها في المذيب (dichloromethane:ethanol)(1:1)



الشكل 9: بلورات نيكوتيناميد بعد إعادة بلورتها في المذيب (dichloromethane:ethanol)(1:1)

بينما كانت الأشكال البلورية لبقية المواد (CCF) مختلفة تماماً عن شكل بلورات ريسبريدون بعد إعادة بلورتها في نفس المذيب وكمثال على ذلك نذكر حمض الصفصاف الذي كان يملك شكلاً بلورياً مميزاً مختلفاً عن شكل بلورات المادة الفعالة، ونلاحظ ذلك في الشكل 10.



الشكل 10: بلورات حمض الصفصاف بعد إعادة بلورتها في المذيب (dichloromethane:ethanol)(1:1).

٣-٢ التحري باستخدام جهاز الــمسح الحراري التفاضلي differential scanning calorimetric (DSC):

بينت إحدى الدراسات التي قام بها Lu وزملاؤه عام 2008 إمكانية استخدام جهاز الــمسح الحراري التفاضلي (DSC) في تحري تشكل البلورات التشاركية.[61]

حيث بينت هذه الدراسة أن الجمل التي تؤدي لتشكل مزيج سهل الانصهار eutectic systems يمكن أن تشكل بلورات تشاركية وذلك بتسخينها في جهاز الــ DSC بعد الحرارة الانصهارية eutectic temperature.

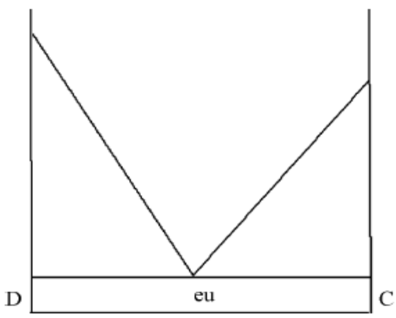
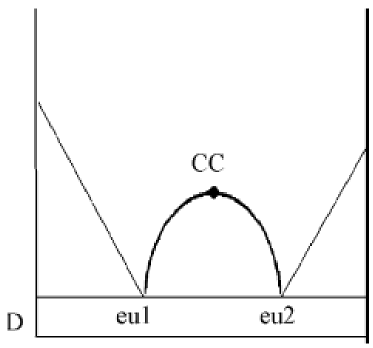
وقد بينت هذه الدراسة أن ظهور قمتين ماصتين للحرارة endotherm يشير إلى تشكل البلورات التشاركية (حيث أن القمة الأولى خاصة بالمزيج سهل الانصهار eutectic والثانية خاصة بالبلورات التشاركية) وذلك بغض النظر عن النسب، وقد تم تأكيد و توثيق نتائج الــ DSC بواسطة نتائج الــ X-ray.[61]

وتم تطبيق الطريقة بوضع مزيج المواد في بواتق من الألمونيوم محكمة الإغلاق، مع التسخين بمعدل 10 درجة مئوية/ دقيقة في المجال من ٢٥–٣٠٠°م.

ومن منحنيات المسح الحراري التفاضلي للمواد المدروسة بجهاز الـــ DSC تبيّن وجود قمتين ماصتين للحرارة إحداهما تخص المزيج سهل الانصهار eutectic mixture والثانية تخص انصهار البلورات التشاركية الناتجة عن إعادة تبلور المزيج سهل الانصهار، وقد كانت حرارة انصهار المزيج سهل الانصهار eutectic melt temperature أقل من درجة انصهار البلورات التشاركية المطابقة.

وإن ظهور قمة واحدة عند التحضير بطريقة الـــ DSC يعني عدم تشكل بلورات تشاركية ولكن فقط مزيج سهل الانصهار eutectic، وقد بينت هذه الدراسة أن معدل rate ومدى extent تشكل البلورات التشاركية يتأثر بمعدل التسخين، وقد تم استخدام هذه الطريقة للمساعدة في تحضير العديد من البلورات التشاركية القديمة والجديدة والتي لم تحضر سابقاً بأي طريقة من طرق التحضير، ويبيّن الجدول 3 الاختلاف بين البلورات التشاركية والمزيج سهل الانصهار.[63]

الجدول 3: أوجه الاختلاف بين البلورات التشاركية والمزيج سهل الانصهار.[59]

الخواص	المزيج سهل الانصهار	البلورات التشاركية
حالة المواد	بلورية	بلورية
عدد الأطوار	متعدد	مفرد
التكافؤ الرياضي الكيميائي	غير محدد	محدد
التجانس	غير متجانس	متجانس
مخطط الطور بالحالة الصلبة		

تم تطبيق هذه الطريقة عملياً بتحضير أمزجة متجانسة (1 mole:1 mole) من ريسبريدون مع الــ CCF المستخدمة، وأخذ مقدار ٤–٦ ملغ (باستخدام ميزان sartorius M2p, Germany) من هذا المزيج ووضعه في بواتق من الألمونيوم.

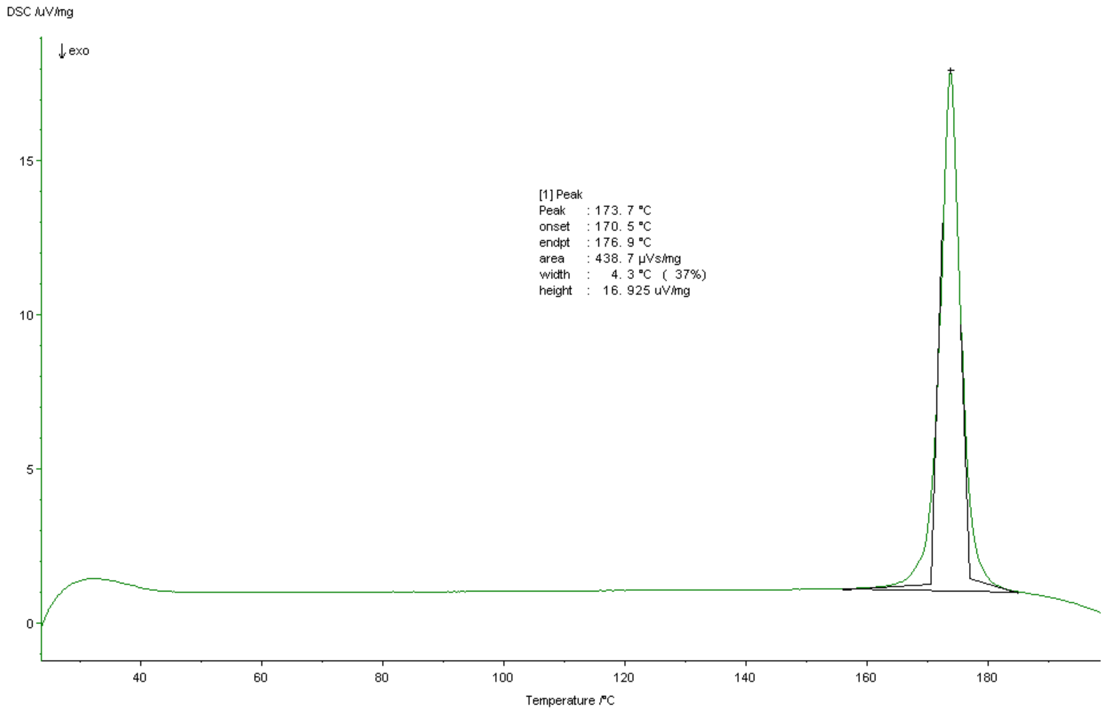
NETZSCH 100 DSC-crucibles (Al, 25µl), order number: 6.239.2-64.501, Aluminum t_{max}=600 ^{O}C.

NETZSCH 100 DSC-lids (Al), order number: 6.239.2-64.502, Aluminum t_{max}=600 ^{O}C.

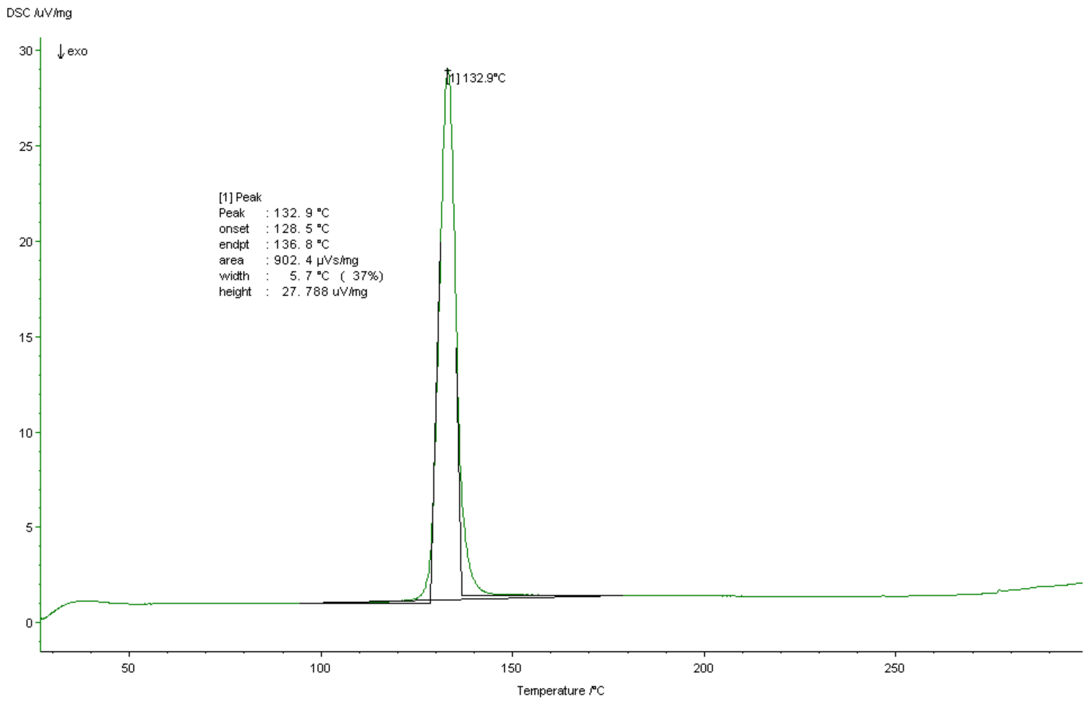
وتم إجراء التحليل الحراري باستخدام جهاز (DSC 200 PC NETZSCH, Germany تم معايرته باستخدام indium كشاهد) وبنفس الشروط (معدل تسخين 10 ^{0}C/min heating rate ضمن المجال 25–300 ^{0}C) وقد تم إجراء معظم التجارب ثلاث مرات و أخذ الوسطي.

وقد بينت النتائج أن واحد فقط من هذه الأمزجة {هو (Ris:NCT)} أعطى قمتين جديدتين، مختلفتين عن قمم المواد الأولية (nicotinamide, risperidone) الأولى كانت عند 120.5^{0}C وهي تخص المزيج سهل الانصهار والثانية كانت عند 135.5^{0}C وتخص البلورات التشاركية، ويظهر من الشكل أن القمة الثانية كانت أخفض وأعرض من الأولى مما يدل على أن التحول إلى بلورات تشاركية لم يكن بشكل كامل كما يظهر في الشكل 13، ونلاحظ في الشكل 11 منحني المسح الحراري التفاضلي للــ ريسبريدون ويظهر وجود قمة واحدة ماصة للحرارة هي قمة انصهار ريسبريدون عند درجة حرارة 170.5 مئوية وهي مطابقة لدرجة الانصهار الموجودة في المرجع 37 كما نلاحظ أن القمة حادة مما يدل على نقاوة المادة وأن المادة كانت ثابتة حتى تمام الانصهار.

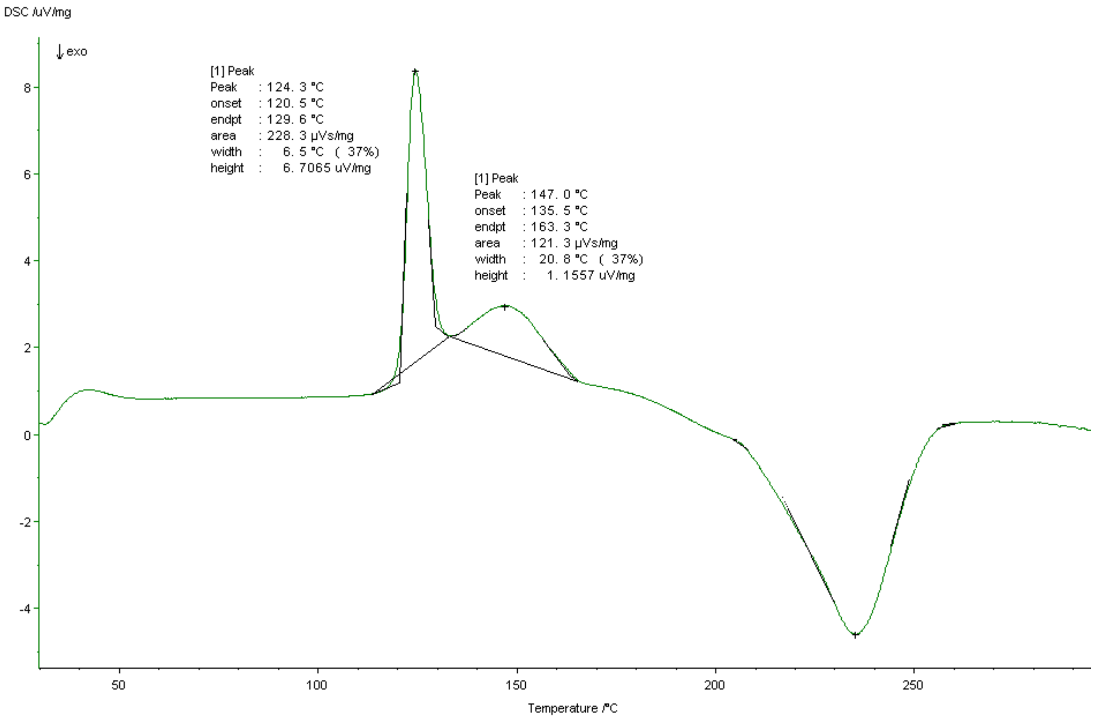
ويظهر في الشكل 12 منحني المسح الحراري التفاضلي للــ نيكوتيناميد حيث يبيّن أيضاً أن هناك قمة وحيدة ماصة للحرارة هي قمة انصهار نيكوتيناميد عند درجة الحرارة 128.5 مئوية وهي مطابقة لدرجة الانصهار الموجودة في المرجع 64 وهي بعيدة عن نقطة انصهار ريسبريدون كما نلاحظ من القمة نقاوة المادة وثباتها حتى تمام الانصهار.



الشكل 11: منحني المسح الحراري التفاضلي للـــ ريسبريدون النقي



الشكل 12: منحني المسح الحراري التفاضلي للـــ نيكوتيناميدالنقي

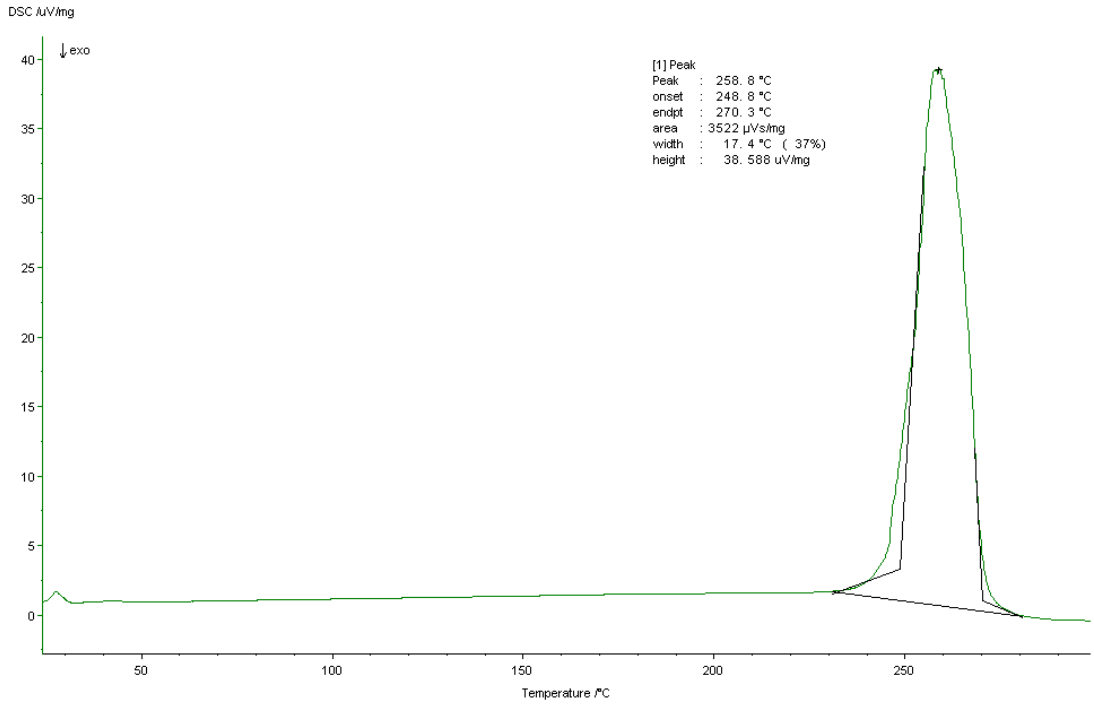


الشكل 13: منحني المسح الحراري التفاضلي لمزيج ريسبريدون مع نيكوتيناميد

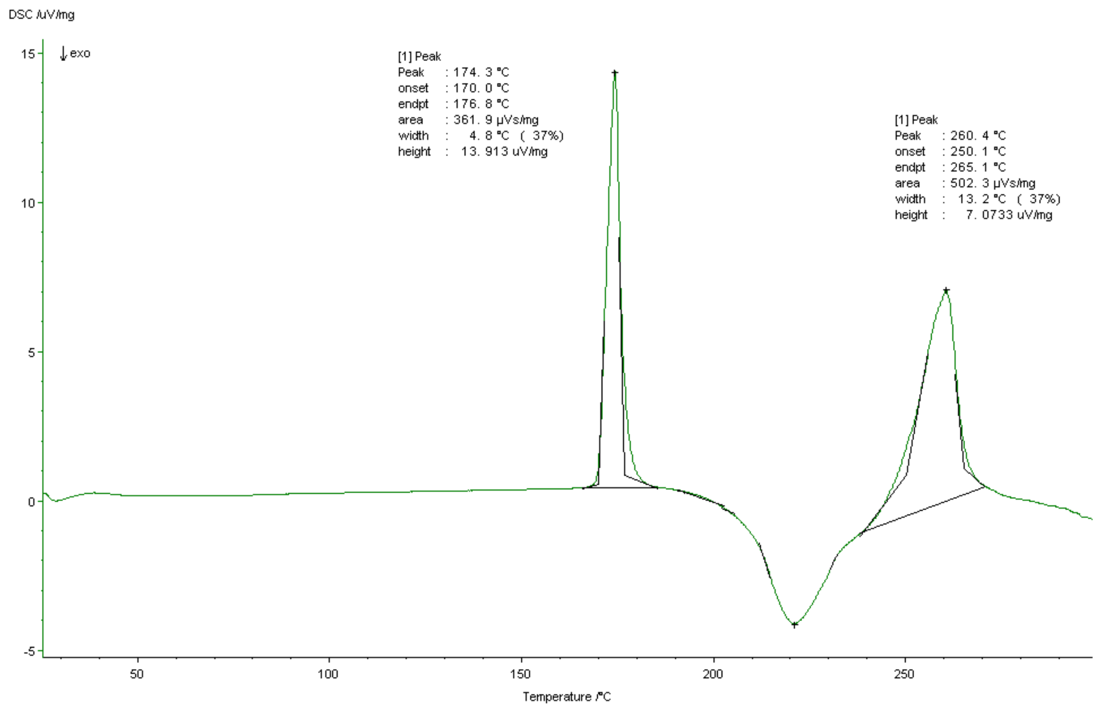
أما بعض الأمزجة (مثل أمزجة ريسبريدون مع كل من Glycine، sucrose، urea) فقد أعطت نفس قمم المواد الأولية النقية، وهذا يشير لبقاء المادتين منفصلتين عن بعضهما وعدم تشكل أي روابط هيدروجينية بين المادتين، وبالتالي عدم قدرتها على تشكيل بلورات تشاركية رغم انتمائها إلى زمر مختلفة واختلافها في بنيتها الكيميائية وصفاتها الفيزيائية، وهذا يظهر في الشكلين 15 و17 حيث نلاحظ وجود نفس قمم المواد الأولية (ريسبريدون، غليسين، سكروز) وعدم تشكل مزيج سهل الانصهار أو بلورات تشاركية، ويظهر في الشكل 14 منحني المسح الحراري التفاضلي للـــ غليسين حيث يبيّن وجود قمة وحيدة ماصة للحرارة هي قمة انصهار غليسين عند 248.8 مئوية وهي مطابقة لدرجة الانصهار في المرجع 64 ونلاحظ في الشكل 15 ظهور قمتي ريسبريدون وغليسين بشكل منفصل مع انخفاض في ارتفاع القمم ناتج عن اعتبار كل مادة بمثابة شائبة بالنسبة للأخرى.

وأيضاً الشكل 16 يبيّن منحني المسح الحراري التفاضلي للـــ سكروز والذي يُظهر قمة انصهار حادة وضيقة عند 188.9 مئوية (مطابقة لدرجة النصهار في المرجع 64) مما يدل على نقاوة المادة وعدم وجود ماء مرتبط معها، وفي الشكل 17 منحني المسح الحراري التفاضلي لمزيج ريسبريدون مع

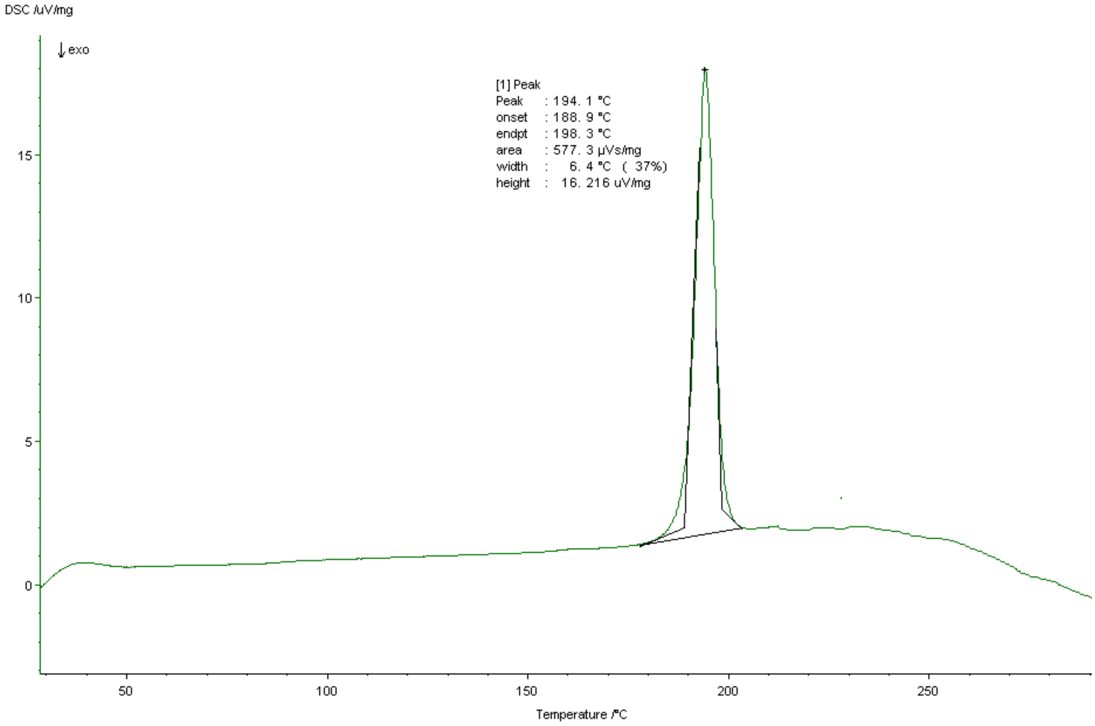
سكروز ونلاحظ أيضاً ظهور قمم ريسبريدون وسكروز بشكل منفصل مع تغير بسيط في درجات انصهارها بسبب انخفاض النقاوة.



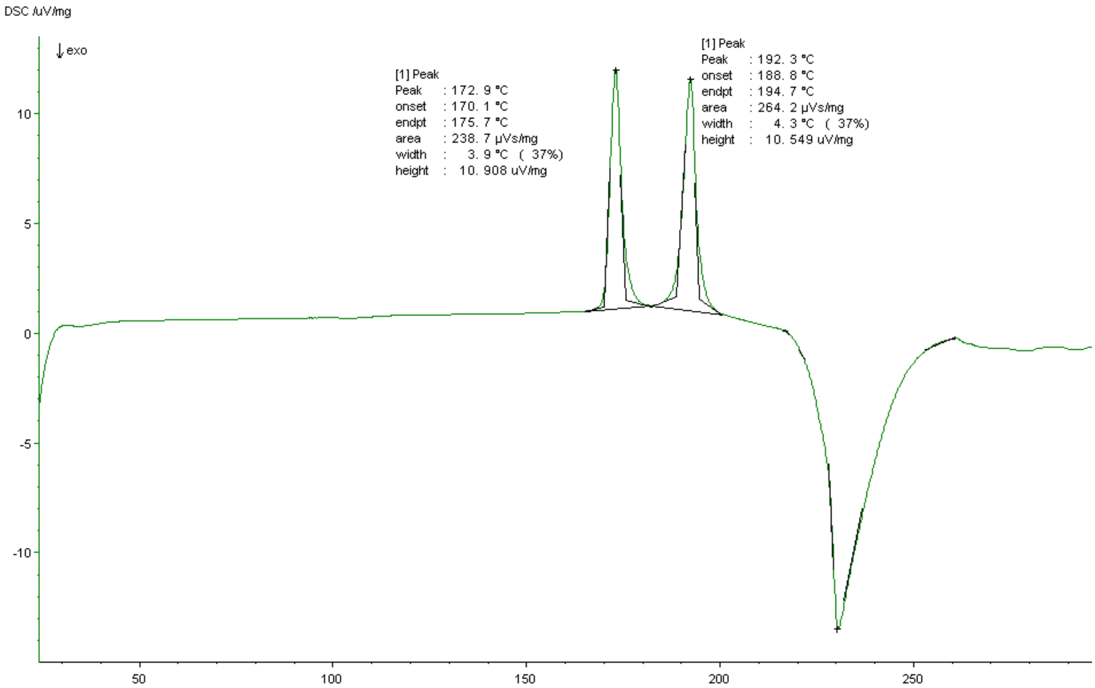
الشكل 14: منحني المسح الحراري التفاضلي للـــ غليسين النقي



الشكل 15: منحني المسح الحراري التفاضلي لمزيج ريسبريدون مع غليسين



الشكل 16: منحني المسح الحراري التفاضلي للـــ سكروزالنقي



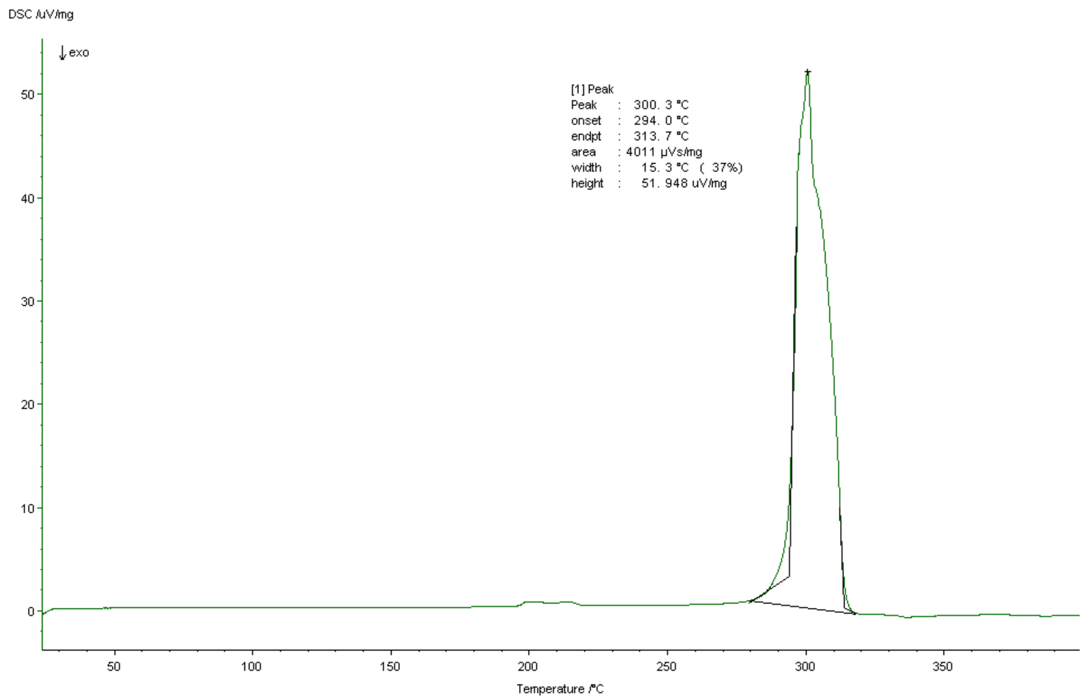
الشكل 17: منحني المسح الحراري التفاضلي لمزيج ريسبريدون مع سكروز

أما بقية المواد (CCF) التي تم تحريها وهي:

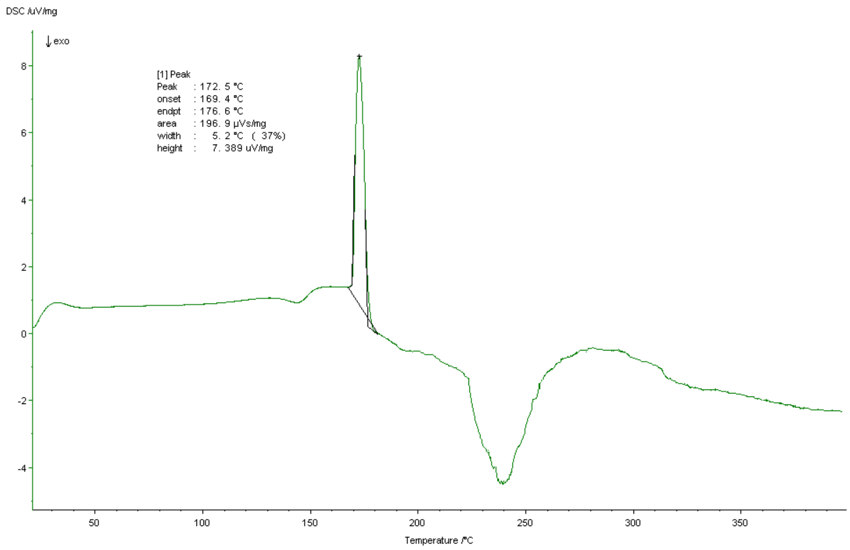
(malic acid, 4-aminobenzamide, adipic acid, ascorbic acid, benzohydroxamic acid, benzoic acid, indomethacin, pyridoxol hydrochloride, saccharin, sucinic acid, Acetylsalicylic acid, Salicylic acid, 4,4'-Bipyridene, Fumaric acid, Acetaminophen, 4-BIPYRIDINE carboxylic amide).

فقد أعطت جميعهاعند مزجها مع ريسبريدون وتسخينها بـــ DSC قمة وحيدة ماصة للحرارة مختلفة عن قمم انصهار المواد الأولية، والتي تشير إلى تشكل مزيج سهل الانصهار فقط وعدم قدرتها على تشكيل بلورات تشاركية على الرغم من انتمائها إلى زمر مختلفة وتنوع صفاتها الفيزيائية والكيميائية.

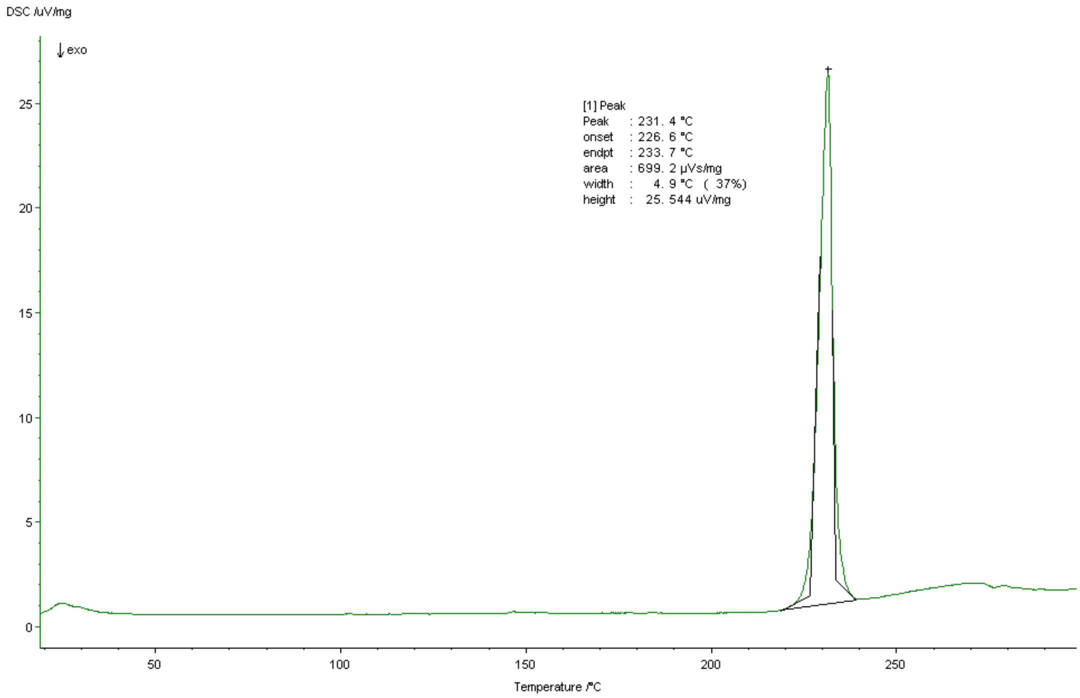
وهنا مثالين هما حمض فوماريك وسكرين حيث يظهر في الشكل 18 منحني المسح الحراري التفاضلي لحمض فوماريك الذي يبيّن انصهاره عند الحرارة 294 مئوية، و الشكل 19 يبيّن منحني المسح الحراري التفاضلي لمزيج ريسبريدون مع حمض فوماريك ونلاحظ ظهور قمة انصهار جديدة مختلفة عن قمتي انصهار ريسبريدون وحمض فوماريك وهي أقل منهما مما يدل على تشكل مزيج سهل الانصهار eutectic mixture، ونفس الشيء نلاحظه في حالة سكرين أيضاً حيث يظهر في الشكل 20 منحني المسح الحراري التفاضلي للـــ سكرين وهو يبيّن قمة انصهار سكرين عند 226.6 مئوية ويبيّن الشكل 21 منحني المسح الحراري التفاضلي لمزيج ريسبريدون مع سكرين ويظهر فيه قمة ماصة للحرارة مختلفة عن قمتي انصهار المادتين المكونتين للمزيج.



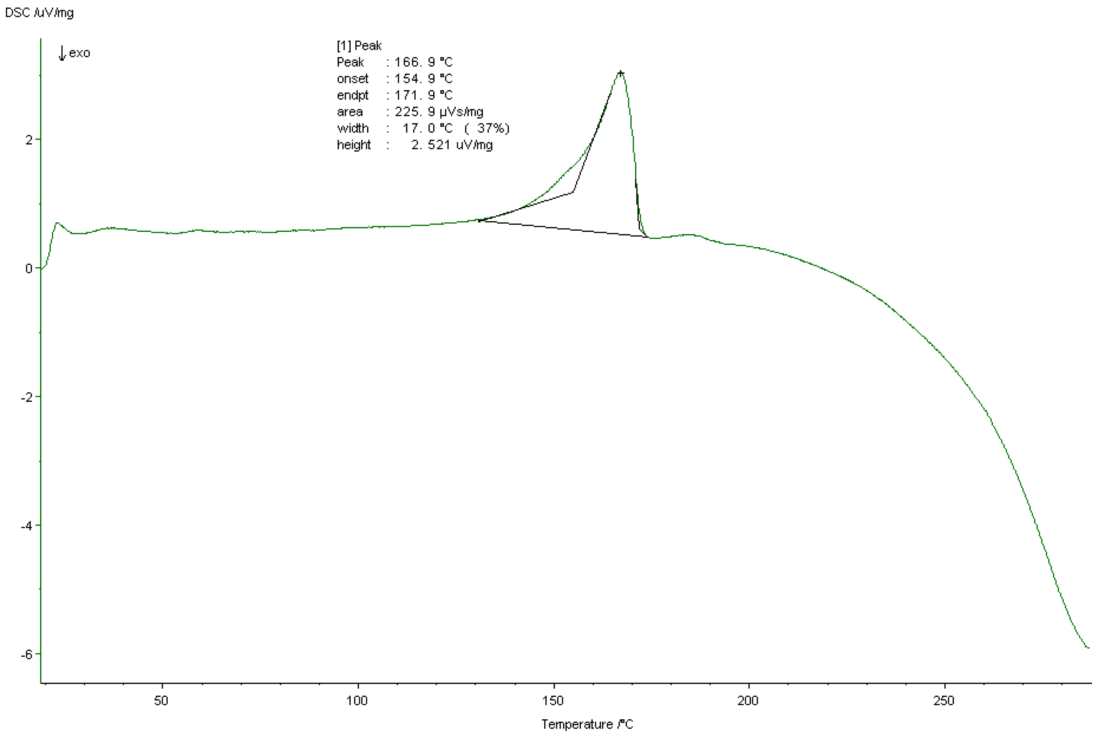
الشكل 18: منحني المسح الحراري التفاضلي لحمض فوماريك النقي



الشكل 19: منحني المسح الحراري التفاضلي لمزيج ريسبريدون مع حمض فوماريك



الشكل 20: منحني المسح الحراري التفاضلي للـــ سكرين النقي



الشكل 21: منحني المسح الحراري التفاضلي لمزيج ريسبريدون مع سكرين

ويبيّن الجدول 4 النتائج التي تم الحصول عليها.

الجدول 4: يبيّن نتائج تحري البلورات التشاركية للــ ريسبريدون باستخدام جهاز الــ DSC.

المادة الفعالة	CCF	أعطى بلورات تشاركية	درجة انصهار البلورات التشاركية	درجة انصهار المزيج سهل الانصهار
Risperidone	Nicotinamide	نعم	123	120
Risperidone	Acetaminophen	لا	–	135.5
Risperidone	4-BIPYRIDINE carboxylic amide	لا	–	131.4
Risperidone	4-amino Benzamide	لا	–	154.6
Risperidone	adipic acid	لا	–	114.4
Risperidone	ascorbic acid	لا	–	166

109.4	–	لا	Acetylsalicylic acid	Risperidone
103.5	–	لا	benzohydroxamic acid	Risperidone
102	–	لا	Benzoic acid	Risperidone
94.5	–	لا	Bipyridene	Risperidone
169.4	–	لا	Fumaric acid	Risperidone
117.8	–	لا	malic acid	Risperidone
164.3	–	لا	pyridoxol HCL	Risperidone
154.9	–	لا	Saccharin	Risperidone
151.1	–	لا	Salicylic acid	Risperidone
152	–	لا	sucinic acid	Risperidone
118.5	–	لا	Indomethacin	Risperidone
–	–	لا	Sucrose	Risperidone
–	–	لا	Urea	Risperidone
–	–	لا	Glysin	Risperidone

وبهذه الطريقة تم التنبؤ بإمكانية تشكل بلورات تشاركية مع نيكوتيناميد Nicotinamide فقط.

وقد تم التأكد من هذه الطريقة بمحاولة تحضير بلورات تشاركية بطريقة المحلول وإجراء التحليل بـــ DSC وكانت النتائج متطابقة مع طرق التحري كما سنرى لاحقاً.

وهكذا فإن تقنية الـــ DSC التي تستخدم عادة لفهم التآثرات بين السواغ والدواء drug-exipient interaction وتشكل المعقدات complex formation يمكن استخدامها أيضاً في التحري السريع عن تشكل البلورات التشاركية، وهناك العديد من الميزات لهذه الطريقة هي:

١- يمكن إجراء تحري للبلورات التشاركية بسرعة كبيرة

٢- هذه التقنية مناسبة من أجل التحري واسع النطاق ويمكن أتمتتها

٣- تحتاج كمية قليلة جداً من العينات

٤- تقنية صديقة للبيئة ولا تتطلب استخدام مذيبات نهائياً

إلا أن هذه التقنية تملك بعض نقاط الضعف منها:

أن هذه الطريقة غير ملائمة للمواد التي تتخرب بالحرارة أو المواد الطيارة، كما أن التحول الفيزيائي (أي تحول الشكل البلوري ونزع الماء dehydration في مجال درجة الحرارة المستخدم يمكن أن يعقد السلوك الحراري ويجعل هذه الطريقة غير ملائمة لتحري البلورات التشاركية لهذه المواد.

كما أن آلية تشكل البلورات التشاركية بهذه الطريقة ما تزال غير مفهومة بعد وهي بحاجة للمزيد من الدراسة.[65]

٤- طرق التحضير:

تم تحضير البلورات التشاركية بعدة طرق هي:

٤-١ التحضير بطريقة السحل الجاف Dry Grinding:

تعتبر الكيمياء الميكانيكية طريقة بديلة جذابة وصديقة للبيئة ecofriendly، وهي تملك العديد من الميزات مثل.

١. تتطلب كمية قليلة من العينات (5-3 ملغ).
٢. تُجنب استخدام مقدار كبير من المذيبات، لذلك فهي أقل كلفة.[14][36]
٣. تعتبر طريقة جيدة لتحاشي العدد الكبير من التجارب في طريقة المحاليل، حيث يمكن استخدامها في التجارب الأولية لتحديد إمكانية تشكل البلورات التشاركية من المحلول.[5][19]
٤. كما أنها تجنب إمكانية التشكل غير المرغوب للـــ solvate.[24]

وهناك بعض الأدلة تشير إلى أنه على الأقل في الجمل وحيدة المكون single component system فإن السحل بالحالة الصلبة solid state grinding يعطي شكل بلوري ثابت ترموديناميكياً وذو درجة انصهار عالية، إضافة إلى أن بعض البلورات التشاركية لا يمكن تحضيرها إلا بالحالة الصلبة solid state كما ذكرنا بالقسم النظري.

وقد تم استخدام هذه الطريقة في تحضير البلورات التشاركية (Risperidone: Nicotinamide) (1:1) (Ris:NCT)، وذلك بوزن 1 ميليمول من ريسبريدون (410.48 ملغ) مع 1 ميليمول نيكوتيناميد (122.12 ملغ) وتم وضعها في الهاون مع إجراء المهك اليدوي لمدة 30 دقيقة بحرارة المخبر.

٤-٢ التحضير بطريقة المحلول:

تعتبر هذه الطريقة من أشيع الطرق المستخدمة لتحضير البلورات التشاركية، وذلك لأن التبلور من المحلول يعطي مردود عالي، كما أنه يعطي بلورات جيدة التشكل well formed single crystals والتي يمكن أن يستفاد منها في تحديد هيئة البلورة crystal habit بواسطة single crystal X ray.[24]

إلا هذه الطريقة تملك بعض نقاط الضعف وهي.

أن المذيب المستخدم يجب أن يذيب كل مكونات البلورات التشاركية، وإلا فإن المكون الأقل ذوباناً سوف يترسب.

كما أنه يجب ألا يتداخل مع التآثرات الضرورية لتشكل البلورات التشاركية.

إضافة لاستخدام كمية كبيرة من المذيب، مما يزيد كلفة تحضير هذه البلورات، والوقت الكبير نسبياً اللازم للحصول على البلورات التشاركية.[3]

كما أنها تعاني من خطر تبلور طور بلوري وحيد المكون single component phase.

وهناك حاجة لاختبار عدد كبير من المذيبات solvents والشروط التجريبية experimental condition، نتيجة تداخل المذيب مع التأثرات بين الجزيئية للبلورات التشاركية واندماجه بالشبيكة البلورية.

وإن إمكانية التحول إلى عملية تبلور واسعة النطاق (ذات مرود واسع) تبقى محدودة.[37]

كما أن التشكل غير المتوقع لـــ solvate يشكل عائق أمام إصطناع وتصميم هذه البلورات التشاركية.[24]

وقد تم تحضير البلورات التشاركية (Risperidone: nicotinamide)(Ris:NCT)(1:1) باستخدام هذه الطريقة.

حيث تم حل مقدار (410.48 ملغ) من ريسبريدون و (122.12 ملغ) من نيكوتيناميد في 5 مل من مزيج (1:1) (dichloromethane:ethanol) في وعاء زجاجي وقد تم اختيار هذا المزيج لأنه قادر على إذابة كلا المادتين، وتركت فترة 48 ساعة بحرارة المخبر لتبخير المذيب، ثم تم تجفيفها بوضعها بالمحم بحرارة 45 مئوية مدة 20 دقيقة وتم حفظ البلورات بعبوات زجاجية محكمة الإغلاق من أجل التحليل.

٥- طرق التحليل

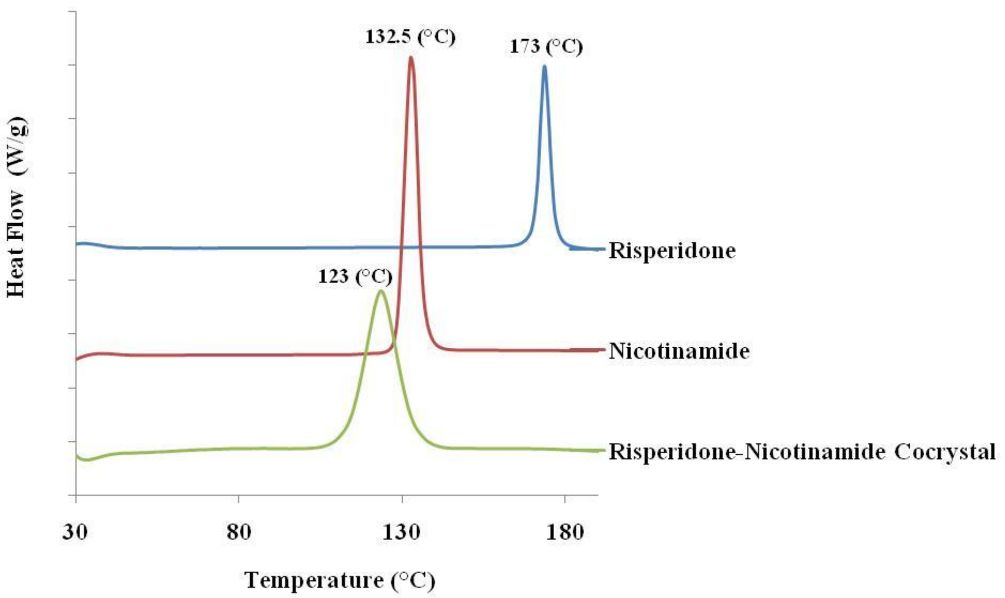
تم تطبيق عدة طرق لتحليل البلورات الناتجة والتأكد من أنها بلورات تشاركية للـــ ريسبريدون، إضافة للتأكد من عدم حدوث تفاعل كيميائي بين المركبين، وقد تم استخدام البلورات المحضرة بطريقة المحلول لإجراء هذه التحاليل.

٥-١ جهاز المسح الحراري التفاضلي DSC:

تم إجراء تجارب الـــ DSC لدراسة السلوك الحراري للبلورات التشاركية الناتجة ومقارنتها مع المواد الأولية وفق الشروط التجريبية التالية.

جهاز DSC 200 PC NETZSCH, Germany ومعدل تسخين $10\ ^{0}C/min$ ضمن المجال من $25\text{-}300\ ^{0}C$، وباستخدام بواتق ألمونيوم NETZSCH.

وإن مخططات الـــ DSC للمواد الأولية والبلورات التشاركية تظهر في الشكل 22 وهي تبيّن ظهور حدث حراري وحيد لكل مادة، حيث أن ريسبريدون يملك قمة انصهار عند $173^{0}C$ ونيكوتيناميد يملك قمة انصهار عند $132.5^{0}C$ ، أما البلورات التشاركية (1:1) (Ris:NCT) فتملك قمة انصهار عند $123^{0}C$.



الشكل 22: منحنيات المسح الحراري التفاضلي للـــ ريسبريدون، نيكوتيناميد، والبلورات التشاركية (Ris:NCT)(1:1).

نلاحظ أن السلوك الحراري للبلورات التشاركية (1:1) (Ris:NCT) كان مميز عن مكوناتها الفردية، وهذا يثبت تشكل طور جديد، وإن التحول المفرد الماص للحرارة للبلورات التشاركية يشير لغياب أي مذيبات غير مرتبطة أو ممتصة أو وجود ماء وأيضاً يؤكد ثبات الطور حتى نقطة الانصهار.

كما نلاحظ أن درجة انصهار البلورات التشاركية كانت أخفض من درجة انصهار كل من ريسبريدون ونيكوتيناميد، وهذا يؤكد إمكانية استخدام البلورات التشاركية للمواد الصيدلانية الفعالة في تعديل درجات انصهار هذه المواد وهذا يمكن أن يكون له فائدة كبيرة في بعض الحالات كما ناقشنا في القسم النظري.

كما أن هذا متطابق مع نتائج بعض الدراسات، حيث بينت إحدى الدراسات حول 50 بلورة تشاركية تم تحليلها أن 26/50 (51%) كانت لها نقطة انصهار بين درجتي انصهار الـ API و CCF، بينما 19/50 (39%) كانت لها درجة انصهار أقل من API و CCF، وفقط 3/50 (6%) كانت أعلى و 2/50 (4%) كان لها نفس درجة انصهار إما API أو CCF، وهذه الإحصاءات تُظهر بوضوح أن درجة الانصهار للـ API يمكن أن تتبدل من خلال تشكيل بلورات تشاركية، والمحصلة تكون منتج يملك درجة انصهار بين API و CCF أو أخفض من كلاهما، لذلك إذا كانت المادة ذات درجة الانصهار الأخفض هي المفضلة ولا يمكن تحقيقها من خلال الـ API عندئذ فإن التبلورالتشاركي هو الطريقة الأفضل.[26]

كما أن تشكل بلورات تشاركية ذات درجة انصهار أخفض من درجات انصهار المواد الأولية يمكن أن يشير إلى أن هذه البلورات التشاركية تملك ذوبانية أفضل من المادة الأولية، لأن انخفاض درجة الانصهار يعبر عن انخفاض في قوة التماسك cohesion بين الجزيئات w_{22} وسهولة انتقالها إلى المحلول وبالتالي زيادة الذوبانية.[66]

٥-٢ امتصاص الأشعة تحت الحمراء باستخدام طريقة fourier-Transformed InfraRed (FT-IR):

لدراسة إمكانية حدوث تفاعل مباشر بين المادتين تم الحصول على طيف IR، وبما أن تشكل البلورات التشاركية هو نتيجة تآثرات بين مكونات جزيئية مختلفة، والتي توجد بشكل بلورات مفردة، فإن طيف الـــ IR هو أداة ممتازة لوصف ودراسة التبلور التشاركي، حيث أن الاختلاف بالروابط الهيدروجينية للبلورات التشاركية عن بلورات المواد الأولية يؤدي لتغيرات هامة في طيف IR.

وقد تم الحصول على طيف الـــ IR باستخدام جهاز.

JAS.CO FT-IR 410 fourier Transform Infrared Spectrometer- Japan

حيث تم تحضير العينات بوزن 3 ملغ من المواد الأولية أو البلورات التشاركية مع 450 ملغ من بروم البوتاسيوم KBr (Merck) أي بنسبة 1-150 (باستخدام ميزان Sartorius B120S)، وتم السحق بجفنة زجاجية حتى التجانس ثم تم تحضير قرص شفاف بضغط المسحوق بواسطة مكبس ستانلس ستيل باستخدام قوة ضغط 35 MPa، وتم المسح بمجال من 4000-400 cm^{-1} باستخدام عامل دقة Spectral resolution 4 cm^{-1}، ويبيّن الشكل 23 طيف الامتصاص بالأشعة تحت الحمراء للـــ ريسبريدون ونيكوتيناميد والبلورة التشاركية لهما (Ris:NCT).

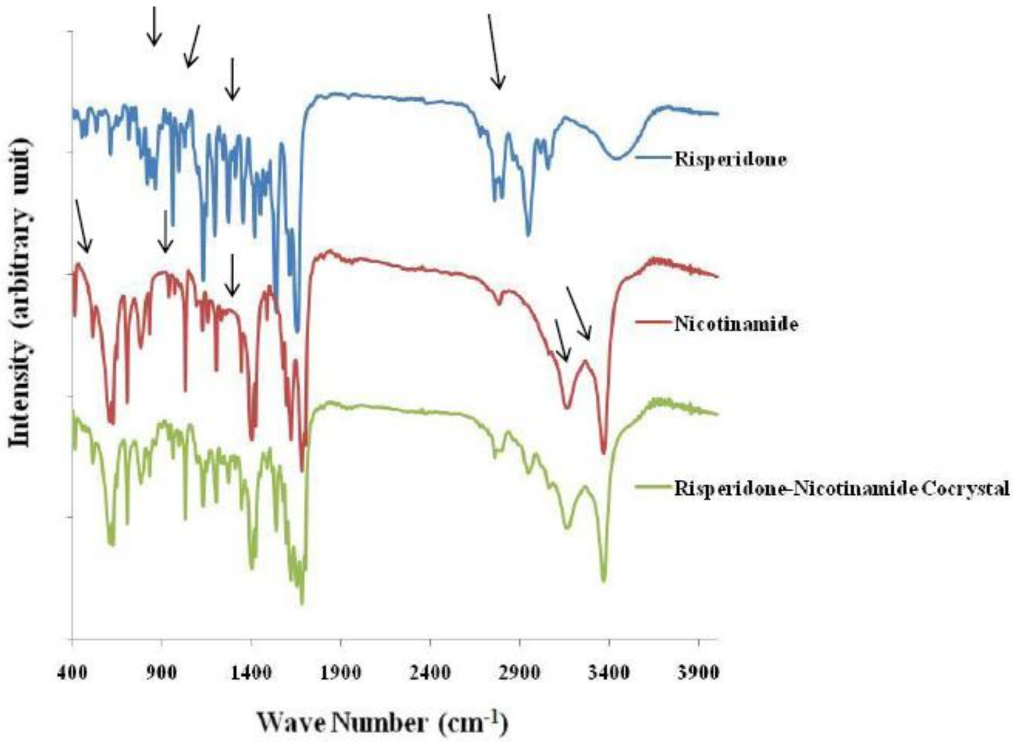
ونلاحظ من طيف الـــ IR أن العُصابة الرئيسية major bands للـــ ريسبريدون تظهر عند 1650 cm^{-1}،1535 cm^{-1} وهي تظهر في طيف البلورات التشاركية الناتجة، وهذا يدل على أن ريسبريدون هو المادة الأولية في عملية التبلور التشاركي، إضافة لوجود العصابات الرئيسية للـــ نيكوتيناميد.

وإن طيف الـــ IR للبلورات التشاركية الناتجة يدل على عدم حدوث أي تفاعل كيميائي بين المواد الأولية، أو حدوث تخرب للمواد الأولية وذلك لأن عصابات الامتصاص الرئيسية للـــ ريسبريدون ونيكوتيناميد لم تختفي.

كما أن وجود العصابات الأساسية للمادة الفعالة (ريسبريدون) ونيكوتيناميد في طيف البلورات التشاركية يدل على أن كلا الجزيئتين توجدان في طور جديد.

ويوضح الجدولان 5 و 6 المجموعات الوظيفية الفعالة الموجودة في صيغة ريسبريدون ونيكوتيناميد على التوالي وامتصاصها للأشعة تحت الحمراء.[67][68]

كما نلاحظ من الشكل 24 وجود تطابق بين طيف امتصاص الأشعة تحت الحمراء المتوقع الناتج عن جمع طيفي ريسبريدون ونيكوتيناميد والطيف الحقيقي للبلورات التشاركية مع اختلاف بسيط عند $1665cm^{-1}$ ناتج عن ظهور قمة جديدة نتيجة حدوث اختلاف في الروابط الهيدروجينية في البلورات التشاركية عن بلورات المواد الأولية.



الشكل 23: طيف الامتصاص بالأشعة تحت الحمراء للـــ ريسبريدون، نيكوتيناميد، والبلورة التشاركية لهما (Ris:NCT).

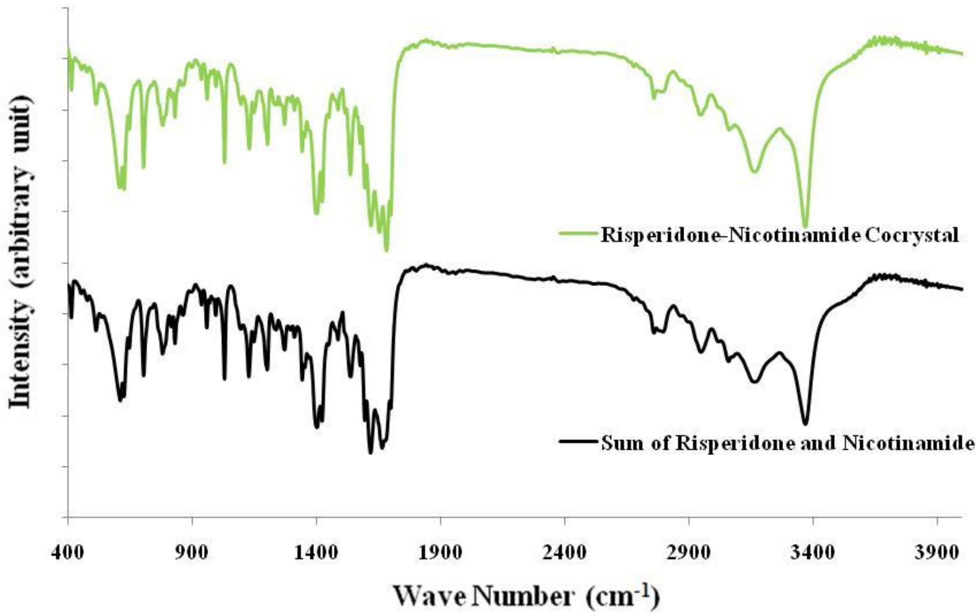
الجدول 5: المجموعات الوظيفية الموجودة في صيغة ريسبريدون وامتصاصها للأشعة تحت الحمراء.

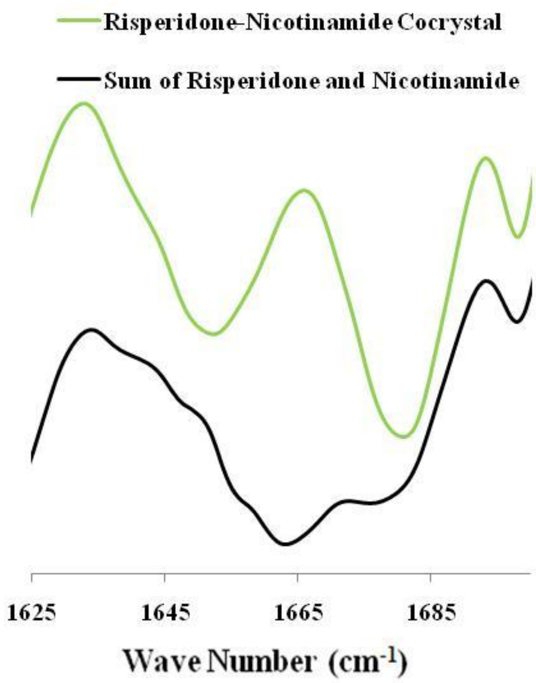
Assignment	**Wavenumber (cm^{-1})**
C-N Tertiary Amide	3436
CH3 Asymmetrical stretch	2944
CH3	1351
C=O Tertiary Amide	1652
C=N Emine	1652
C=C alifatic stretch	1652-1612
CNO Nitro	1612-1536-1351-1309
C=C aromatic stretch	1536

C-N Aliphatic Tertiary Amine	1351→-1024
C-F Aromatic	1351→1024

الجدول 6: يبين المجموعات الوظيفية الموجودة في صيغة نيكوتيناميد وامتصاصها للأشعة تحت الحمراء.

Assignment	**Wavenumber (cm^{-1})**
NH2 Primary Amide	3367-3162
C=N Emine	1680
C=O primary amide conjugated	1680
Aromatic C=C Stretch	1619-1592-1575-1486
Aliphatic Amine C-N	1028
Aromatic C-H monosubstituted out-of-plane bend	777-702



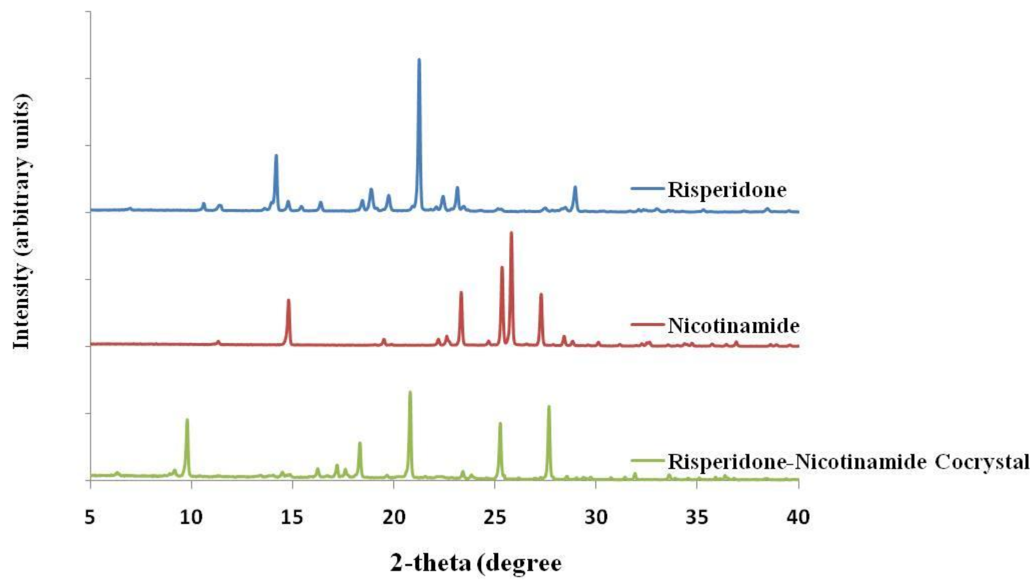


الشكل 24: طيف امتصاص الأشعة تحت الحمراء النظري والفعلي للبلورات التشاركية (Ris:NCT)

٣-٥ طيف انعراج الأشعة السينية X-Ray Diffraction (XRD)

هذه التقنية ضرورية في دراسة البلورات تشاركية، وقد تم استخدامها لتحديد الطور البلوري الناتج والتأكد من أنه بلورات تشاركية، ومن أجل الفحص الكمي للتغيرات في التبلور.

وقد تم إجراء تحليل انعراج الأشعة السينية XRD باستخدام جهاز من نوع (STOE, Germany) حيث أن نمط الأشعة المسلطة هي K_{α} Cu= 1.54 A^{o} وسرعة المسح scan speed = 0.05 step وبزاوية 2theta (5-55 = θ)2، وقد أظهرت أنماط انعراج الأشعة السينية وجود طور بلوري جديد يشير إلى تشكل بلورات تشاركية مع نيكوتيناميد كما يظهر بالشكل 25.



الشكل 25: طيف انعراج الأشعة السينية للـــ ريسبريدون، نيكوتيناميد، والبلورات التشاركية.

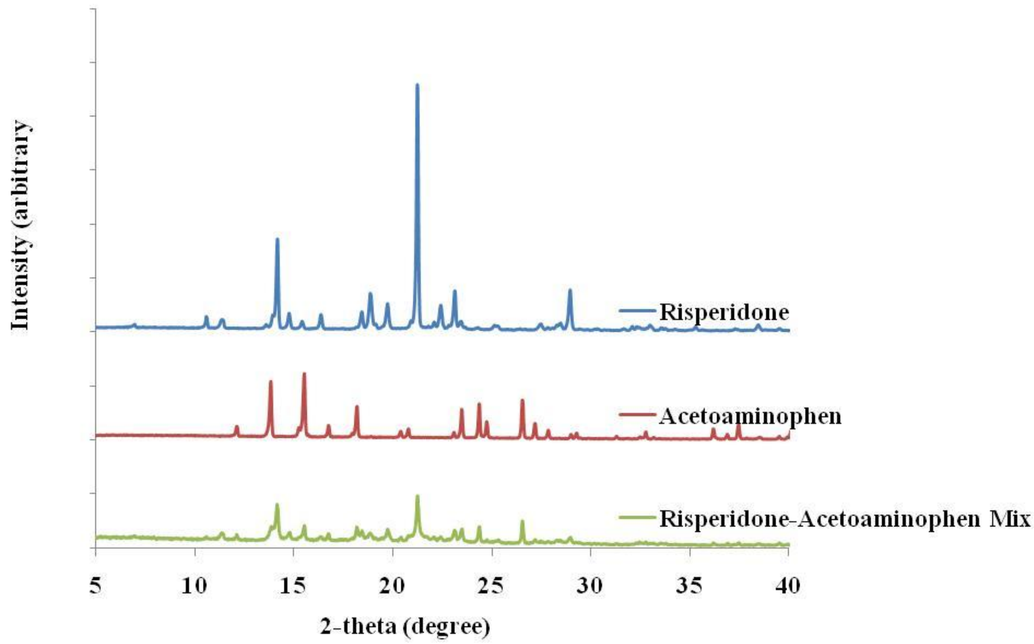
ونلاحظ أن ريسبريدون يظهر انعراج رئيسي عند 2θ °21.05 إضافة إلى القمة عند 2θ °14.08.

أما نيكوتيناميد NCT فيظهر انعراج رئيسي عند 2θ °26.03، إضافة إلى الانعراج عند 2θ °14.5.

كما نلاحظ ظهور طيف جديد للطور البلوري المُحضر يختلف عن طيف المواد الأولية، ويتميز بوجود انعراج رئيسي جديد عند 2θ °9.9 يشير لتشكل طور بلوري، وقد تم تفسير هذا الطور على أنه بلورات تشاركية (Ris:NCT).

وقد تم إجراء تحليل بـــ XRD لأحد الأمزجة سهلة الانصهار eutectic mixture التي نتجت مع بعض الـــ CCF للتأكد من عدم تشكل بلورات تشاركية، وأن هذه الأمزجة هي فقط عبارة عن أمزجة سهلة الانصهار eutectic mixture، حيث تم حل كميات متكافئة من ريسبريدون وأسيتامينوفين (1

ميليمول من كل منهما) في المذيب (dichloromethane: ethanol)(1:1) وبعد تبخير المذيب تم تحليل الطور الناتج بـــ XRD، ويبيّن الشكل 26 طيف انعراج الأشعة السينية للـــ ريسبريدون وأسيتامينوفين والمزيج سهل الانصهار المتشكل بينهما.



الشكل 26: طيف انعراج الأشعة السينية للـــ ريسبريدون، أسيتامينوفين، والمزيج سهل الانصهار بينهما.

نلاحظ هنا عدم وجود أي قمة انعراج جديدة في طيف الطور المُحضر مختلفة عن طيف المواد الأولية، وهذا يشير لعدم تشكل طور بلوري جديد، إضافة لانخفاض ارتفاع القمم الرئيسية للمواد الأولية وبالتالي تناقص كثافاتها، وهذا التناقص يمكن أن يعزى لتشكل مزيج سهل الانصهار eutectic mixtures بين المركبين الذي أدى لتناقص بنسبة الطور البلوري نتيجة تحوله إلى طور لا بلوري.

٦- النتائج والمناقشة:

لمعرفة خواص ومواصفات البلورات التشاركية الناتجة والثبات الكيميائي للـــ ريسبريدون، والميزات الصيدلانية التي تقدمها تم استخدام جهاز الانحلال والكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC لتحديد نمط ذوبان وثبات هذه البلورات التشاركية.

٦-١ تحديد نمط الذوبان Dissolution profile:

تمت دراسة نمط ذوبان البلورات التشاركية للـــ ريسبريدون (Ris:NIC cocrystal) في الماء لدراسة الميزات التي يقدمها تحضير بلورات تشاركية لهذه المادة وذلك كما يلي.

تم نخل المسحوق للحصول على بلورات ذات حجم 150-50 مكرومتر، ثم تم وزن كمية من هذه البلورات التشاركية تحتوي مايعادل 4 ملغ من ريسبريدون، ثم وضعت في جهاز الإنحلال

DisTek Dissolution system TCS 0200C, USA

والذي تحوي كل حجرة من حجراته على 500 مل ماء مقطر، بدرجة حرارة 37 ْم ومعدل تحريك 50 دورة بالدقيقة، وتم سحب عينات بعد 15 - 30 - 60 دقيقة وتعويض الحجم المسحوب بإضافة الماء المقطر، وتم ترشيح العينات باستخدام مرشحة محقن (0.45µm nylon filter).

ثم تم حقن 20 مكرولتر من الرشاحة باستخدام auto sampler في جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء high performance liquid chromatography (HPLC) وفق الشروط التجريبية التالية:

الجهاز المستخدم:

HPLC (Hitachi, Lachrom Elite, Japan, Pump L-2130, autosampler L-2200, diode Array detector L- 2455)

حيث تم فصل ريسبريدون باستخدام العمود C_{18} (knaur, 5µm, 250 mm×4.6 mm).

وتم إجراء التحليل بحرارة الغرفة، وبمعدل جريان flow rate: 1.5 مل/ دقيقة.

الطور المتحرك mobile phase يتكون من 45% أسيتونتريل + 55% دارئة فسفاتية أحادية البوتاسيوم (pH=3.7) (٨٦٠ ملغ/ ١٠٠ مل).

باستخدام متحري الأشعة فوق البنفسجية UV detection عند موجة طولها 278 نانومتر حيث يملك ريسبريدون قمة امتصاص نوعية للأشعة فوق البنفسجية عند طول الموجة هذه.

وقد كان زمن الاحتباس retention time للـــ ريسبريدون حوالي 2 دقيقة، وزمن الخروج 24 ثانية. وتم تحضير شاهد بوضع 4 ملغ ريسبريدون في إحدى الحجر وبنفس الشروط التجريبية السابقة وتم سحب العينات بنفس الأزمنة.

٦-٢ تحضير المحلول العياري standard preparation:

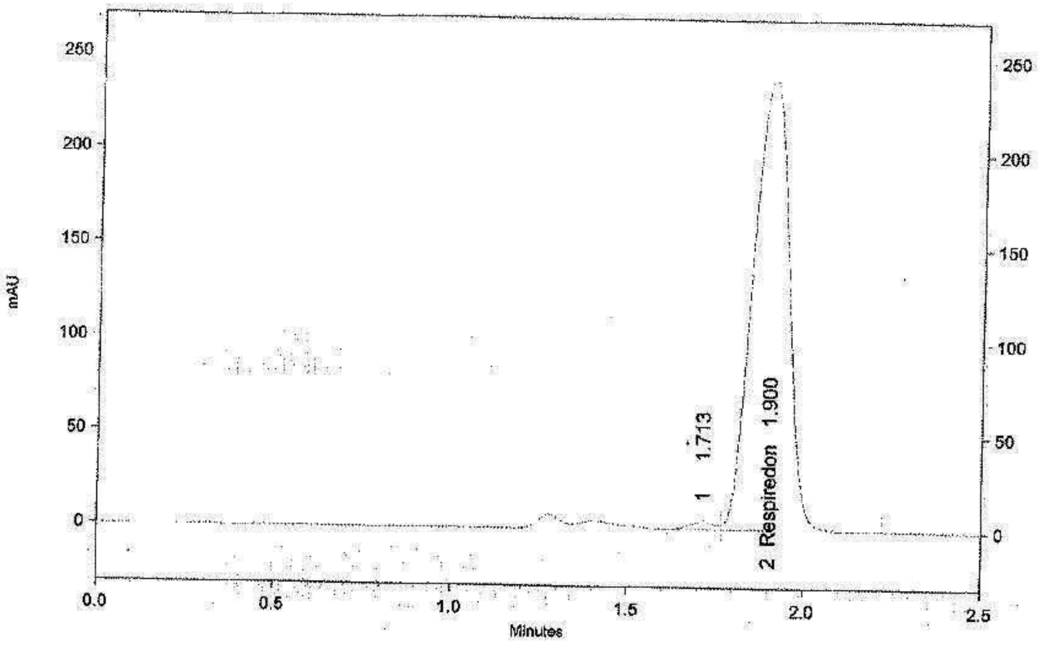
تم تحضير محلول عياري بتركيز 0.008 ملغ/ مل، وذلك بوضع 40 ملغ من ريسبريدون العياري موزونة بدقة على ميزان (SCALTEC SPB31) ضمن بالون عياري سعة 100 مل ويكمل حتى خط العيار بالماء المقطر، ثم وضعت في جهاز الأمواج فوق الصوتية ultrasound (ULTRA Sonic LC 130H Elma) لمدة 5 دقيقة وبحرارة لا تتجاوز 37 درجة مئوية.

ثم يؤخذ من المحلول السابق 2 مل بممص معاير، وتوضع في بالون عياري سعة 100 مل ويكمل لخط العيار بالماء المقطر.

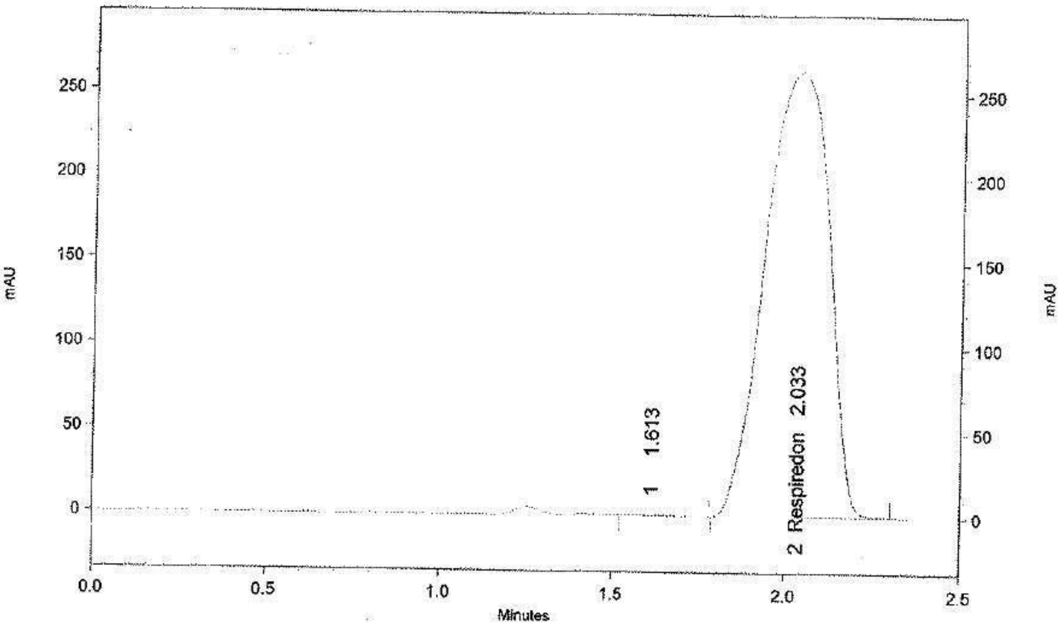
يرشح المحلول السابق باستخدام مرشحة (0.45µm nylon filter)، ويتم حقن 20 مكرولتر من الرشاحة في جهاز HPLC باستخدام auto sampler.

وقد كان الانحراف المعياري النسبي relative standard deviation (RSD) لثلاث حقن للمادة المعيارية ليس أكثر من 2%.

وتبيّن الأشكال 27 و 28 مخططات الكروماتوغرافيا السائلة للـــ ريسبريدون العياري والبلورات التشاركية على التوالي بعد 15 دقيقة.



الشكل 27: مخطط الكروماتوغرافيا للـــ ريسبريدون العياري بعد 15 دقيقة.



الشكل 28: مخطط الكروماتوغرافيا للـــ ريسبريدون المتحرر من البلورات التشاركية بعد 15 دقيقة.

٧- مناقشة النتائج:

تم وضع نتائج فحص معدل الذوبان بالجدول 7، وذلك من أجل المقارنة السريعة بين معدل ذوبان البلورات التشاركية وريسبريدون.

وقد تم التعبير عن ذوبانية البلورات التشاركية بـــ مكغ/ مل من ريسبريدون كما هو مبين بالجدول 7.

الجدول 7: يبيّن معدل الذوبان للبلورات التشاركية و بلورات ريسبريدون النقي.

	بعد 15 دقيقة	**بعد 30 دقيقة**	**بعد 60 دقيقة**
معدل ذوبان ريسبريدون (4 ملغ/ 500 مل)	1.7	2.9	3.6
معدل ذوبان البلورات التشاركية (Ris:NCT) مايعادل 4 ملغ ريسبريدون/ 500 مل	7.7	5.6	4.2

ونلاحظ من الجدول 7 التحسن الكبير نسبياً في ذوبانية ريسبريدون عند تحضيره بشكل بلورات تشاركية، وهذا يملك الكثير من الفوائد من الناحية الصيدلانية، لأنه يساعد في تحسين الخواص الصيدلانية للكثير من المواد الدوائية المعروفة والتي تملك خواص صيدلانية غير مرغوبة من مختلف النواحي وبالتالي زيادة فرص استخدامها في المعالجة، حيث من المعروف الجهد الكبير والكلفة الباهظة المبذولين للحصول على مواد دوائية جديدة، حيث يقدر أن مادة دوائية جديدة واحدة يتم تسويقها صيدلانياً من كل 5000 مادة يتم دراستها، وبالتالي فإن تحسين خواص المواد الدوائية المعروفة باستخدام هذه التقنية يشكل فرصة يجب الاستفادة منها.

إلا أن هذه البلورات التشاركية كانت تملك بعض نقاط الضعف مثل عدم الثبات في الماء بدرجة حرارة 37 مْ، حيث نلاحظ انخفاض التركيز مع الزمن بسبب تفكك البلورات التشاركية وتحول ريسبريدون إلى شكله البلوري الأصلي ضعيف الذوبان في الشروط المذكورة، وإن عدم انخفاض الذوبانية إلى مستوى ذوبانية ريسبريدون النقي ناتج عن عدم حدوث تفكك كامل للبلورات التشاركية بعد 60 دقيقة.

وبما أن الذوبانية solubility ونمط الذوبان dissolution profile تؤثران على التوافر الحيوي والذي بدوره يؤثر على الفعالية العلاجية therapeutic efficacy فإنه يلاحظ بأن البلورات التشاركية

للـــ ريسبريدون (Ris:NIC) أدت لتحسن معدل الذوبان dissolution rate وبالتالي يمكن أن تُحسن الاستخدام العلاجي للدواء.

ونلاحظ أن ذوبانية الـــ CCF في الماء تؤثر على معدل ذوبان البلورات التشاركية بالماء، حيث أن نيكوتيناميد يتمتع بذوبانية جيدة بالماء، وبالتالي فإن البلورات التشاركية (Ris:NIC) التي كان نيكوتيناميد جزءاً منها كانت تتمتع بذوبانية جيدة نسبياً مقارنة مع البلورات النقية للمادة الفعالة وهذا يتفق مع النتائج التي توصل إليها Childs etal في دراسته على البلورات التشاركية للـــ كاربامازبين.[32]

وبما أن نيكوتيناميد يتمتع بذوبانية جيدة فإنه يبقى منحل في الوسط بعد تفكك البلورات التشاركية ويتم امتصاصه بشكل جيد.

ورغم أن البلورات التشاركية هذه كانت قليلة الثبات وسريعة التفكك إلا أنه يمكن أن يكون لها تأثير قوي على تحسين معدل الذوبان والامتصاص في العضوية بسبب وجود شروط غوص Sink conditions في الوسط الحيوي، حيث أن ريسبريدون يتمتع بامتصاص جيد (BCS class II) كما أن معدل الذوبان له هو الخطوة المحددة للامتصاص، وبالتالي فإن ازدياد معدل الذوبان خلال الدقائق الأولى سيؤدي لزيادة التوافر الحيوي.

وباختصار فإن هذه الدراسة تثبت إمكانية استخدام البلورات التشاركية الصيدلانية لتعديل الخواص الفيزيائية للمواد الفعالة الصلبة (تحسين الذوبانية solubility والتوافر الحيوي BA) دون تعديل أو تأثير على التبلور crystallinity والثبات stability وتؤكد أنها طريقة فعالة أيضاً في تحسين خواص أدوية الجهاز العصبي المركزي.

٨- تحديد البنية البلورية للبلورات التشاركية:

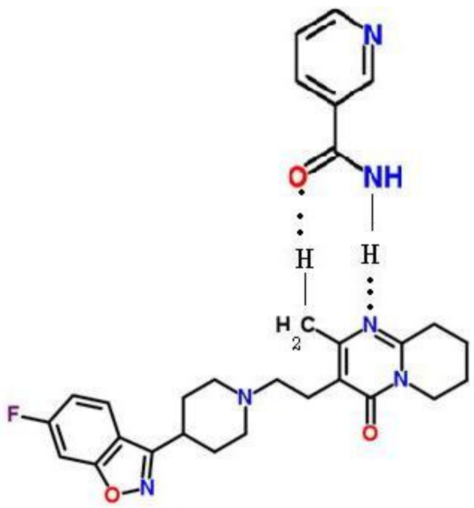
تم التنبؤ بطريقة ارتباط الجزيئات مع بعضها البعض وكيفية ارتصاصها في البنية البلورية والــ synthon المتشكل بين ريسبريدون ونيكوتيناميد والروابط الهيدروجينية المتشكلة، وقد تم تنبؤ تشكل الروابط التالية:

يتشكل رابط هدروجيني CH…O=C بين مجموعة الميثيل على حلقة الإيمين Emine في جزيئة ريسبريدون ومجموعة الكربونيل على جزيئة نيكوتيناميد، وهذا ما يفسر إنزياح عصابة اهتزاز مجموعة الميثيل من $1351\ cm^{-1}$ إلى $1360cm^{-1}$ ومجموعة الكربونيل على جزيئة نيكوتيناميد من $1680\ cm^{-1}$ إلى $1690\ cm^{-1}$.

والرابط الهيدروجيني الأخر المتشكل هو NH…N بين مجموعة الأمين على جزيئة نيكوتيناميد وذرة الأزوت على حلقة الإيمين في جزيئة ريسبريدون وهذا يفسر انزياح عصابة اهتزاز مجموعة الأمين في جزيئة نيكوتيناميد من $3162\ cm^{-1}$ إلى $3170cm^{-1}$ وانزياح مجموعة C=N Emine من 1652 cm^{-1} إلى $1670cm^{-1}$.

وهكذا فإن الروابط الهيدروجينية المتشكلة في هذه البلورات التشاركية تبيّن إمكانية مساهمة روابط هيدروجينية مختلفة القوة في بناء البلورات التشاركية حيث نلاحظ تشكل الرابط الهيدروجيني NH…N القوي والرابط CH…O=C الضعيف وهذا يؤكد أيضاً مساهمة الروابط الهيدروجينية الضعيفة في بناء البلورات التشاركية.

والشكل التالي يبيّن الــ hetero synthon المتشكل بين الجزيئتين.

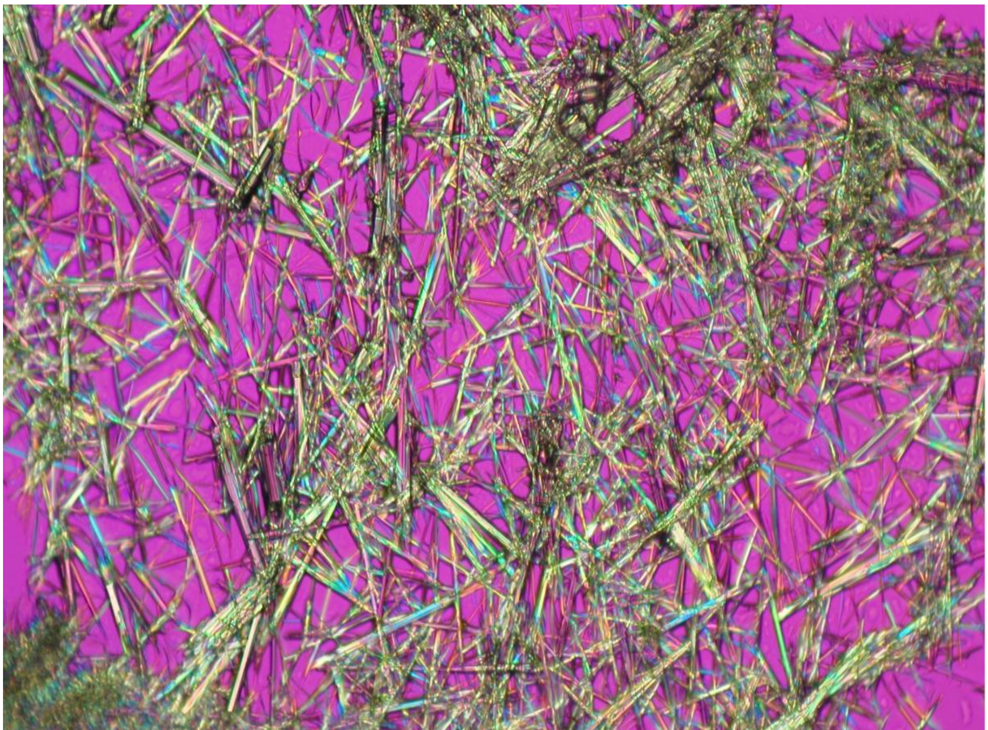


إلا أنه نبقى بحاجة ماسة لإجراء تحليل (single crystal X- ray) لتأكيد البنية البلورية المذكورة والروابط الهيدروجينية المتشكلة.

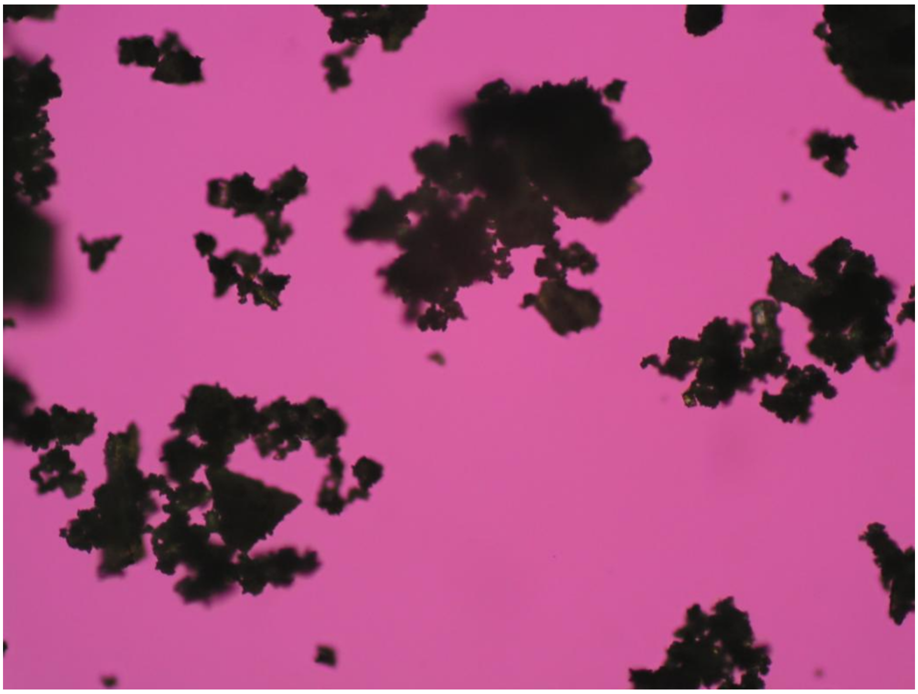
٩- الوصف المجهري للبلورات التشاركية:

إن الشكل المجهري للبلورات التشاركية يظهر في الشكل 29، حيث نلاحظ أن البلورات التشاركية (Ris:NCT) المحضرة بطريقة المحلول تبدو بشكل بلورات أبرية طويلة وملونة.

أما البلورات التشاركية المحضرة بطريقة السحل الجاف فقد بدت بشكل كتل عاتمة كما في الشكل 30، وبالتالي يمكن اختيار طريقة تحضير البلورات التشاركية بحيث يتم الحصول على بلورات بأشكال مناسبة للغرض المطلوب، حيث من المعروف أن أشكال البلورات يمكن أن يكون لها تأثير على بعض الخواص الصيدلانية للمواد (مثل الانسيابية).



الشكل 29: صورة بالمجهر الإستقطابي للبلورات التشاركية (Ris:NCT) المحضرة بطريقة المحلول.



الشكل 30: صورة بالمجهر الإستقطابي للبلورات التشاركية (Ris:NCT) المحضرة بطريقة السحل الجاف.

١٠- خواص نيكوتيناميد Nicotinamide - Vitamin PP (NCT)

يعرف باسم nicotinic acid amide، وهو فيتامين منحل بالماء، يطرح مقدار صغير منه عن طريق البول عند تناوله بالجرعات العلاجية، ويزداد هذا المقدار مع ازدياد الجرعة.

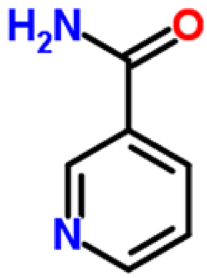
الجرعة العلاجية منه 500 ملغ، ويمكن أن يعطى عن طريق الفم أو عن طريق الحقن العضلي أو الحقن الوريدي، ويمكن أن يسبب سمية كبدية عند تناوله بجرعات تزيد عن 3 غرام/ يوم.

وهو يوجد في اللحوم – البطاطا – البقول والحبوب

الحركية الدوائية: بعد الإعطاء الفموي يمتص بسرعة من الطريق الهضمي ويتوزع في أنسجة الجسم، ويتحول إلى nicotinamide adenine di nucleotide (NAD) وNAD phosphates وهو تميم إنزيم coenzyme يدخل كناقل للإلكترون في تفاعلات السلسلة التنفسية، ونقصه يؤدي إلى داء البلاغرا ، كما أظهر قدرة على تثبيط تخرب الخلايا بيتا في البنكرياس في الزجاج، وأظهر فعالية

مضادة للإلتهاب، كما أن بعض الدراسات تشير إلى أنه يملك خواص مضادة للقلق -anti anxiety.[69][53]

الخواص الفيزيائية:



الاسم العلمي: pyridine-3-carboxamide

الصيغة: C6H6N2O

الوزن الجزيئي: 122.12غ/ مول

مجال الانصهار: 128-132 درجة مئوية.[46]

١١- خاتمة:

مقارنة مع التقنيات الأخرى المستخدمة في الصناعة الصيدلانية، فإنه يبدو أن تقنية البلورات التشاركية تشكل بديل متميز لاكتشاف الدواء واصطناع جزيئات جديدة، كما أنها أصبحت جزء مهم من الأشكال البلورية الممكنة للمادة الفعالة.

وإن البلورات التشاركية الصيدلانية أعطت اتجاهات جديدة للتعامل مع الأدوية قليلة الذوبان، إضافة إلى أنها تملك القدرة على ضبط الخواص الفيزيائية للمواد الفعالة وإمكانية تطويرها وإيجاد أشكال ملائمة أكثر للأدوية الموصوفة، كما أنها تقدم فرصة لتجديد الملكية الفكرية.

ويجب أن يكون واضحاً أنه لا توجد طريقة واحدة قادرة على حل كل المشاكل وتحسين خواص كل المواد الفعالة، إلا أنه يجب دراسة وتقييم كل مادة على حده من حيث البنية الجزيئية والخواص النهائية المرغوبة.[26]

وإن القدرة على تغيير الخواص الفيزيائية للمواد الصيدلانية الفعالة البلورية عن طريق مشاركتها مع جزيئات مقبولة صيدلانياً لتشكل شبيكة بلورية واحدة unique crystal lattice يعطي فرصة هامة لتفصيل خواص الشكل الجرعي الصلب على المستوى الجزيئي، وذلك باستخدام طرق الهندسة البلورية crystal engineering لتوجه نحو اختيار التركيب (API:guest cocrystal) القادر على تشكيل روابط متتامة بين الجزيئات.[4]

ونتوقع أن العديد من البلورات التشاركية سيتم اكتشافها بالمستقبل القريب، وإن طريقة التبلور التشاركي يجب أن تصبح عملية روتينية أثناء تحري الأشكال والصيغ وذلك للحصول على أفضل أداء للمنتج الدوائي.

ولكن تبقى هناك بعض العوائق قبل أن تصبح هذه التقنية قابلة للتطبيق بالصناعة وهي العدد الكبير والإمكانيات الكثيرة للـِ (CCF) التي يمكن استخدامها والتي يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار عند تحري البلورات التشاركية الصيدلانية لإحدى المواد الصيدلانية الفعالة وبالتالي من الضروري تطوير طرق سهلة وسريعة لتحري تشكل البلورات التشاركية.[14]

وإن هذا البحث يساهم في إيضاح الفرص التي يقدمها تحضير أشكال بلورية جديدة للمواد الصيدلانية لتحسين خواصها الفيزكيميائية وأدائها السريري، واقتراح طرق سهلة وسريعة لتحري البلورات التشاركية.

ولكنها تبقى بحاجة إلى المزيد من البحث والدراسة لإيجاد طرق بديلة وسهلة لتصميم وتحضير هذه البلورات التشاركية.[8]

١٢- الخلاصة Conclusion

يمكن تلخيص نتائج هذه الدراسة بما يلي:

١- إمكانية تحضير بلورات تشاركية لمادة ريسبريدون مع نيكوتيناميد.

٢- إمكانية استخدام المجهر الإستقطابي وجهاز المسح الحراري التفاضلي في تحري إمكانية تشكل بلورات تشاركية.

٣- مشاركة روابط هيدروجينية مختلفة القوة في بناء البلورات التشاركية.

٤- إمكانية استخدام البلورات التشاركية في تحسين الخواص الصيدلانية المختلفة من (درجة انصهار – ذوبانية – توافر حيوي).

٥- استخدام عامل مشكل للبلورات التشاركية CCF جيد الذوبان بالماء يساعد في تحضير بلورات تشاركية جيدة الذوبان بالماء.

١٣- المقترحات:

١ -نوصي بإجراء تحليل Single crystal x-ray لمعرفة التوضع الدقيق للجزيئات مع بعضها البعض والمجموعات الوظيفية التي تشكل روابط هيدروجينية بين الجزيئات، حيث أن هذه التقنية هي المستخدمة لتحديد البنية الجزيئية للبلورات التشاركية بشكل قاطع.

٢ -نوصي بدراسة الخواص الفيزكيميائية والصيدلانية لهذه البلورات التشاركية من حيث الثبات(بشروط التخزين والتصنيع وبشكل المنتج النهائي).

٣ -نوصي بإجراء دراسة بالعضوية الحية للبلورات التشاركية الناتجة، ومقارنة النتائج الحاصلة في الزجاج in vitro مع نتائج الدراسة الحيوية in vivo.

٤ -نوصي باستمرار البحث عن طرق أخرى للتحري عن البلورات التشاركية تكون سريعة وسهلة وغير مكلفة وتعطي إشارة قوية للبلورات التشاركية التي يمكن تشكلها.

٥ -نوصي بأن تكون البلورات التشاركية من ضمن الأشكال المختلفة للمواد الدوائية التي يتم دراستها قبل صياغتها في مستحضر صيدلاني نهائي.

المصطلحات

acceptors	مُتقبل
acids	أحماض
actual surface area	مساحة السطح الفعلية
amino acids	الأحماض الأمينية
amorphization	تحويل للطور اللا بلوري
amorphous	عديم الشكل
amorphous phase	طور لا بلوري
anti epileptic drug	دواء مضاد للصرع
anti psychotic drugs	دواء مضاد للذهان
anti-anxiety	مضادة للقلق
ball mill	مطحنة الكرات
bases	أسس
Bioavailability	التوافر الحيوي
biologically toxic	سام بيولوجياً
biomolecules	الجزيئات الحيوية
bipolar disorder	الاضطرابات ثنائية القطب
capsule	الكبسول
carboxylic acid	الحمض الكربوكسيلي
Channel Compound	المركبات الحاوية على قُنيات
Clathrates	المُشبكات
cocrystal design	تصميم البلورات التشاركية
cocrystal formation by solid state mediated process	طرق التحضير بالحالة الصلبة
cocrystal formation by solution mediated process	طرق التحضير بواسطة المحاليل

co-crystal former	عامل مشكل للبلورة التشاركية
cocrystal screening	تحري البلورات التشاركية
cocrystal selection	وصف البلورات التشاركية
cocrystallization	التبلور التشاركي
co-crystals	بلورات تشاركية
coexist	تتواجد بشكل مشترك
cogrinding	السحل التشاركي
compactability	قابلية انضغاط
competing dipolar	تنافس ثنائيات الأقطاب
complexation with cyclodextrin	تشكيل معقدات مع مركبات السيكلوديكسترين
conformational freedom	حرية التهايؤ
connectivities	الارتباطات
connector	رابط
cooling	التبريد
cryogenic condition	شروط التبريد
crystal engineering	الهندسة البلورية
crystal form	الشكل البلوري
crystal habit	هيئة البلورة
Crystal Lattice	الشُبيكة البلورية
crystal packing	الإرتصاص البلوري
crystal structure	البنية البلورية
crystallinity	التبلور
defect	تشوه
degree of crystallinity	درجة التبلور
dehydration	نزع الماء

design	تصميم
desolvation	نزع للمحل
dimeric structure	بنية مثنوية
directional nature	الطبيعة التوجهية
dissociation	تفكك
dissolution rate	سرعة ذوبان
donors	معطي
dosage form	للشكل الجرعي
drug product	المنتج الدوائي
dry grinding	السحل الجاف
energetically	طاقياً
eutectic mixture	مزيج حرج
evaluating	تقييم
evaporate	تبخر
excipients	السواغات
extra pyramidal side effect	تأثيرات خارج هرمية
food additives	المضافات الغذائية
geometric analysis	التحليل الهندسي
geometric fit	التوافق الهندسي
grinding	السحل
growth from the melt	النمو من المصهور
heteromeric interaction	التآثرات بين الجزيئات المختلفة
heteromers	الجزيئات المتخالفة
high vapor pressure	ضغط بخار مرتفع
homogeneous phase	طور متجانس

homomeric interaction	التآثرات بين الجزيئات المتشابهة
homomeric intermolecular	التأثرات بين الجزيئات المتماثلة
homomers	الجزيئات المتشابهة
hydrated form	الشكل المائي
hydrogen bond	الروابط الهيدروجينية
hygroscopic	ماص للرطوبة
in vitro	في الزجاج
in vivo	في الحيوية
inclusion compound	المركبات الإشتمالية
interactions	تآثرات
intermolecular interaction	تآثرات بين جزيئية
ionic bond	الروابط الشاردية
ionizable compound	المركبات المتأينة
less soluble form	شكل أقل ذوبان
linking	ربط
liquid assisted grinding	السحل بوجود نقطة محل
manufacturability	قابلة التصنيع
mechanical activation	التفعيل الميكانيكي
mechanochemistry	الكيمياء الميكانيكية
melting point	درجة انصهار
metastable	متبدل الاستقرار
micelles	مذيلات
micronization	التنعيم
microwave	أمواج مكروية
milling	الطحن

minerals	المعادن
moisture sorption tendency	ميل لامتصاص الرطوبة
molecular collisions	التصادم بين الجزيئات
molecular complementarity	التتام الجزيئي
molecular complex	المعقدات الجزيئية
molecular compound	المركبات الجزيئية
molecular mobility	الحركية الجزيئية
molecular network	الشبكة الجزيئية
molecular recognition	التعرف الجزيئي
mortar and pestle	بالهاون والمدقة
multi component crystal	بلورة متعددة المكونات
non-covalent bond	الروابط اللاتكافؤية
non-covalent forces	قوى غير تكافئية
Nonionizable	غير متأينة
nontoxic	غير السامة
orientation	التوجه
parent compound	المركب الأصلي
Pharmaceutical Cocrystal	البلورات التشاركية الصيدلانية
pharmaceutical excipients	السواغات الصيدلانية
phase conversion	انقلاب الطور
phase separation	انفصال الطور
physical change	تغير فيزيائي
plasticizer	الملدن
polymorphs	متعدد الأشكال البلورية
poor solubility	ضعيف الذوبانية

precipitation	الترسيب
preparation	التحضير
preservative	المواد الحافظة
psychotic depression	الاكتئاب الذهاني
purification	التنقية
quaternary	رباعية
rate of cocrystallization	معدل التبلور التشاركي
reactivity	التفاعلية
recrystallization	إعادة التبلور
relative humidity	الرطوبة النسبية
robustness	قوة
salt	ملح
schizophrenia	الفصام
screening	تحري
self assembly	التجمع الذاتي
single component crystal	البلورات وحيدة المكون
slow dissolution	بطيء الذوبان
slow evaporation	التبخير البطيء
slurry	الروبة
solid dispersion	المبعثرات الصلبة
solubility	ذوبانية
solution	محلول
solvates	المُنذابات
solvent drop grinding	السحل بوجود نقطة محل
spectroscopy technique	تقنيات الطيف الضوئي

stability	الثباتية
stable	ثابتة
steric over crowding	الاكتظاظ الفراغي
stoichiometric ratio	معدل تكافئي رياضي كيميائي
structural features	الخواص البنيوية
structure unit	الوحدة البنيوية
sublimation	التصعيد
supermolecular	جزيئات ضخمة
supramolecular arrangement	الترتيب فوق الجزيئي
supramolecular chemistry	الكيمياء فوق الجزيئية
supramolecular reaction	التفاعلات فوق الجزيئية
supramolecular structure	البنى فوق الجزيئية
supramolecular synthon	مجموعة وظيفية
surfactant	عامل فعال على السطح
suspension	معلق
tablet	الأقراص
target molecules	الجزيئة الهدف
tertiary	ثلاثية
transferable	قابل للتحويل
trial and error	التجربة والخطأ
ultrafine	فائق النعومة
Vanderwaals forces	قوى فاندير فالس
vitamins	الفيتامينات
weakly ionizable	ضعيفة التأين
X-Ray powder diffraction	انعراج الأشعة السينية من المسحوق

References المراجع

[1] Abigail Ainouz, Jean-René Authelin, Pascal Billot, Harvey Lieberman, Modeling and prediction of cocrystal phase diagrams, International Journal of Pharmaceutics. 2009, 374, 82–89.

[2] Sabiruddin Mirza, Inna Miroshnyk, Jyrki Heinämäki, Jouko Yliruusi, Co-Crystals: An Emerging Approach For Enhancing Properties Of Pharmaceutical Solids, D O S I S. 2008, 24, 90- 96

[3] Sherry L. Morissette, Örn Almarsson, Matthew L. Peterson, Julius F. Remenar, Michael J. Read, Anthony V. Lemmo, Steve Ellis, Michael J. Cima, Colin R. Gardner, High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids, Advanced Drug Delivery Reviews. 2004, 56, 275– 300.

[4] Scott L. Childs, Leonard J. Chyall, Jeanette T. Dunlap, Valeriya N. Smolenskaya, Barbara C. Stahly, G. Patrick Stahly, Crystal Engineering Approach To Forming Cocrystals of Amine Hydrochlorides with Organic Acids. Molecular Complexes of Fluoxetine Hydrochloride with Benzoic, Succinic, and Fumaric Acids, J. AM. CHEM. SOC. 2004, 126, 13335-13342.

[5] N. Blagden, M. de Matas, P.T. Gavan, P. York, Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates, Advanced Drug Delivery Reviews. 2007, 59, 617–630.

[6] Srinivas Basavoju, Dan Bostro¨m, Sitaram P. Velaga, Indomethacin–Saccharin Cocrystal: Design, Synthesis and Preliminary Pharmaceutical Characterization, Pharmaceutical Research. 2008 , 25, 530-541.

[7] A. V. Yadav, A. S. Shete, A. P. Dabke, P. V. Kulkarni, S. S. Sakhare, Co-Crystals: A Novel Approach to Modify Physicochemical Properties of Active Pharmaceutical Ingredients, Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2009, 71, 359-370.

[8] Ning Shan1 and Michael J. Zaworotko, The role of cocrystals in pharmaceutical science, Drug Discovery Today. 2008, 13, 440-446.

[9] James Swarbrick, Encyclopedia Of Pharmaceutical Technology, Third Edition. 2007, 1, 615- 635.

[10] Gautam R. Desiraju, Crystal and co-crystal, CrystEngComm. 2003, 82, 466–467.

[11] Peddy Vishweshwar, Jennifer A. Mcmahon, Joanna A. Bis, Michael J. Zaworotko, Pharmaceutical Co-Crystals, Journal Of Pharmaceutical Sciences. 2006, 95, 499-516.

[12] Örn Almarsson and Michael J. Zaworotko, Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. Do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines? Chem. Commun. 2004, 1889 – 1896.
[13] Andrew V. Trask, W.D. Sam Motherwell, William Jones, Physical stability enhancement of theophylline via cocrystallization, International Journal of Pharmaceutics. 2006, 320, 114–123.
[14] William Jones, W.D. Samuel Motherwell, and Andrew V. Trask, Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement, Mrs Bulletin. 2006, 31, 875- 879.
[15] Andrew V. Trask, An Overview of Pharmaceutical Cocrystals as Intellectual Property, Molecular Pharmaceutics. 2007, 4, 301-309.
[16] Rahul Banerjee, Prashant M. Bhatt, Nittala V. Ravindra, and Gautam R. Desiraju, Saccharin Salts of Active Pharmaceutical Ingredients, Their Crystal Structures, and Increased Water Solubilities, Crystal Growth & Design. 2005, 5, 2299-2309.
[17] Tomislav Frisˇcˇic´, Andrew V. Trask, William Jones, andW. D. Samuel Motherwell, Screening for Inclusion Compounds and Systematic Construction of Three-Component Solids by Liquid-Assisted Grinding, Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 7546 –7550.
[18] Sitaram P. Velaga, Srinivas Basavoju, Dan Boström, Norfloxacin saccharinate–saccharin dihydrate cocrystal – A newpharmaceutical cocrystal with an organic counter ion, Journal of Molecular Structure. 2008, 889 ,150–153.
[19] K. Seefeldt, J. Miller, F. Alvarez-Nu´N˜ Ez, N. Rodri´Guez-Hornedo, Crystallization Pathways and Kinetics of Carbamazepine–Nicotinamide Cocrystals From the Amorphous State by In Situ Thermomicroscopy, Spectroscopy and Calorimetry Studies, , Journal of Pharmaceutical Sciences. 2007, 96, 1147–1158.
[20] Scott G. Fleischman, Srinivasan S. Kuduva, Jennifer A. McMahon, Brian Moulton, Rosa D. Bailey Walsh, Nar Rodrguez-Hornedo, and Michael J. Zaworotko, Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases: Multiple-Component Crystalline Solids Involving Carbamazepine, Crystal Growth & Design. 2003, 3, 909-919.
[21] J.H. ter Horst, P.W. Cains, G.M. van Rosmalen, cocrystallization of Carbamazepine And Isonicotinamide: Two New Cocrystal Forms, BIWIC International Workshop on Industrial Crystallization. 2007, 14, 143-150.

[22] Prashant M. Bhatt, Yasser Azim, Tejender S. Thakur, and Gautam R. Desiraju, Co-Crystals of the Anti-HIV Drugs Lamivudine and Zidovudine, Crystal Growth & Design. 2009, 9, 951–957.
[23] Peddy Vishweshwar, Jennifer A. Mcmahon And Michael J. Zaworotko, Crystal Engineering of Pharmaceutical Co-crystals, Frontiers in Crystal Engineering, 2006, 25- 49.
[24] Andrew V. Trask · William Jones, Crystal Engineering of Organic Cocrystalsby the Solid-State Grinding Approach, Top Curr Chem. 2005, 254, 41–70.
[25] Christer B. Aakeröy and Debra J. Salmon, Building co-crystals with molecular sense and supramolecular sensibility, CrystEngComm. 2005, 7(72), 439–448.
[26] Nate Schultheiss and Ann Newman, Pharmaceutical Cocrystals and Their Physicochemical Properties, Crystal Growth & Design. 2009, 9(6), 2950–2967.
[27] Nar Rodrguez-Hornedo, Sarah J. Nehm, Kurt F. Seefeldt, Yomaira Pagn-Torres, and Christopher J. Falkiewicz, Reaction Crystallization of Pharmaceutical Molecular Complexes, Molecular Pharmaceutics. 2006, 3(3), 362-367.
[28] Sekhon BS, Pharmaceutical co-crystals - a review, Ars Pharm. 2009, 50 (3), 99-117.
[29] Keiichi Adachi, Masateru Taniguchi, Satoshi Kawata, Tomoji Kawai, Co-crystallization between a thymine and a metal complex connected by triple hydrogen bonds, , Inorganica Chimica Acta . 2005, 358, 4563–4566.
[30] Michael J. Zaworotko, Molecules to Crystals, Crystals to Molecules ... and Back Again?, Crystal Growth & Design. 2007, 7(1), 4-9.
[31] Jonathan W. Steed, David R. Turner, Karl J. Wallace, Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry. 2007, 194-209.
[32] Scott L. Childs, Naı´r Rodrı´guez-Hornedo, L. Sreenivas Reddy, Adivaraha Jayasankar, Chinmay Maheshwari, Linda McCausland, Rex Shipplett and Barbara C. Stahly, Screening strategies based on solubility and solution composition generate pharmaceutically acceptable cocrystals of carbamazepine, CrystEngComm. 2008, 10, 856–864.
[33] Richard R. Schartman, On the thermodynamics of cocrystal formation, International Journal of Pharmaceutics. 2008, 1-4.
[34] Tomislav Frisˇcic´, Scott L. Childs, Syed A. A. Rizvi and William Jones, The role of solvent in mechanochemical and sonochemical cocrystal

formation: a solubility-based approach for predicting cocrystallisation outcome, CrystEngComm. 2009, 11, 418–426.
[35] Mino R. Caira, Sulfa Drugs as Model Cocrystal Formers, Molecular Pharmaceutics.2007, 4(3), 310-316.
[36] Ning Shan, Fumio Toda, William Jones, Mechanochemistry and co-crystal formation: effect of solvent on reaction kinetics, CHEM. COMMUN. 2002, 2372–2373.
[37] Adivaraha Jayasankar, Anongnat Somwangthanaroj, Zezhi J. Shao, Naı´r Rodrı´guez-Hornedo, Cocrystal Formation during Cogrinding and Storage is Mediated by Amorphous Phase, Pharmaceutical Research. 2006, 23(10), 2381- 2392.
[38] Daniel P. McNamara, Scott L. Childs, Jennifer Giordano, Anthony Iarriccio, James Cassidy, Manjunath S. Shet, Richard Mannion, Ed O'Donnell, Aeri Park, Use of a Glutaric Acid Cocrystal to Improve Oral Bioavailability of a Low Solubility API, Pharmaceutical Research. 2006, 23(8), 1888- 1897.
[39] William W. Porter III, Sophia C. Elie, and Adam J. Matzger, Polymorphism in Carbamazepine Cocrystals, Crystal Growth & Design. 2008, 8(1), 14–16.
[40] Sarah J. Nehm, Barbara Rodrguez-Spong, and Nar Rodrguez-Hornedo, Phase Solubility Diagrams of Cocrystals Are Explained by Solubility Product and Solution Complexation, Crystal Growth & Design. 2006, 6(2), 592-600.
[41] Magali B. Hickey, Matthew L. Peterson, Lisa A. Scoppettuolo, Sherry L. Morrisette, Anna Vetter, Hector Guzmàn, Julius F. Remenar, Zhong Zhang, Mark D. Tawa, Sean Haley, Michael J. Zaworotko, Örn Almarsson, Performance comparison of a co-crystal of carbamazepine with marketed product, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2007, 67, 112–119.
[42] Shyam Karki, Tomislav Frisˇcˇic, William Jones, and W. D. Samuel Motherwell, Screening for Pharmaceutical Cocrystal Hydrates via Neat and Liquid-Assisted Grinding, Molecular Pharmaceutics. 2007,4(3), 347-354.
[43] Julius F. Remenar, Sherry L. Morissette, Matthew L. Peterson, Brian Moulton, J. Michael MacPhee, He´ctor R. Guzma´n, and Örn Almarsson, Crystal Engineering of Novel Cocrystals of a Triazole Drug with 1,4-Dicarboxylic Acids, J. AM. CHEM. SOC. 2003, 125(28), 8456- 8457.
[44] Luis Padrela, Miguel A. Rodrigues, Sitaram P. Velaga, Henrique A. Matosa Edmundo Gomes de Azevedo, Formation of indomethacin–saccharin

cocrystals using supercritical fluid Technology, European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2009, 38, 9–17.

[45] Madaswamy S. Muthu, Manoj K. Rawat, Amit Mishra, Sanjay Singh, PLGA nanoparticle formulations of risperidone: preparation andneuropharmacological evaluation, Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine 2009, 5 , 323–333.

[46] Sean C Sweetman, Martindale, Thirty-sixth edition, 2009, 1024-1027.

[47] Cécile Danel, Nathalie Azaroual, Albane Brunel, Damien Lannoy, Gaston Vermeersch, Pascal Odou, Claude Vaccher, Study of the complexation of risperidone and 9-hydroxyrisperidone with cyclodextrin hosts using affinity capillary electrophoresis and 1H NMR spectroscopy, Journal of Chromatography A, 2008, 1215, 185–193.

[48] Louisa Ould-Ouali, Marc Noppe, Xavier Langlois, Bart Willems, Paula Te Riele, Philip Timmerman, Marcus E. Brewster, Albertina Ariën, Ve´ronique Pre´at, Self-assembling PEG-p(CL-co-TMC) copolymers for oral delivery of poorly water-soluble drugs: a case study with risperidone, Journal of Controlled Release , 2005, 102, 657–668.

[49] Marcus E. Brewster, Thorsteinn Loftsson, Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers, Advanced Drug Delivery Reviews, 2007, 59, 645–666.

[50] Ziyaur Rahman, Ahmed S. Zidan, Mansoor A. Khan, Risperidone solid dispersion for orally disintegrating tablet: Its formulation design and non-destructive methods of evaluation, International Journal of Pharmaceutics, 2010, 400, 49–58.

[51] L. Rouxhet, M. Dinguizli, J.P. Latere Dwan'Isa, L. Ould-Ouali, P. Twaddle, A. Nathan, M.E. Brewster, J. Rosenblatt, A. Ariën, V. Préat, Monoglyceride-based self-assembling copolymers as carriers for poorly water-soluble drugs, International Journal of Pharmaceutics, 2009, 382, 244–253.

[52] Teo´ filo Vasconcelos, Bruno Sarmento, Paulo Costa, Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs, Drug Discovery Today , 2007, 12(23/24) , 1068- 1075.

[53] Amy M. Karch RN, Lippincott's Nursing Drug Guide, 2009, 1045- 1046.

[54] M.G. Orkoula, C.G. Kontoyannis, Non-destructive quantitative analysis of risperidone in film-coated tablets, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2008, 47 , 631–635.

[55] I. Karabas, M.G. Orkoula, C.G. Kontoyannis, Analysis and stability of polymorphs in tablets: The case of Risperidone, Talanta ,2007, 71, 1382–1386.

[56] B. Krochmal, D. Diller, B.-Z. Dolitzky, J. Aronhime, Preparation of Risperi done, U.S. Patent No. 6,750,341 and PCT/WO 02/12200 A1, 2002.

[57] Mahmoud M. Al Omari, Musa I. El-Barghouthi, Mohammad B. Zughul, J. Eric D. Davies, Adnan A. Badwan, The role of drug hydrophobicity in β-cyclodextrin complexes, Journal of Molecular Liquids, 2010, 155, 103–108.

[58] British Pharmacopoeia 2009, 5218- 5222.

[59] Rolf Hilfiker, Polymorphism in the pharmaceutical industry, 2006, page 179-181.

[60] د. فـــادي قمـــــر، كتاب الضـــوء الفيـــزيائي 2009-2010، صفحة 217، منشورات جامعة دمشق.

[61] Robert Allen Carlton, Pharmaceutical Microscopy, 2011, page 31-32.

[62] A. V. Kasture, Pharmaceutical Analysis Vol. II, 2008, page 103.

[63] Mohammad Amin Mohammad, Amjad Alhalaweh, Sitaram P. Velaga, Hansen solubility parameter as a tool to predict cocrystal formation, International Journal of Pharmaceutics, 2011, 407, 63–71.

[64] David R. Lide, CRC Handbook of Chemistry and Physics, 2005, page 418.

[65] Enxian Lu, Naı´r Rodrı´guez-Hornedo, Raj Suryanarayanan, A rapid thermal method for cocrystal screening, CrystEngComm, 2008, 10, 665–668.

[66] Alexander T Florence, David Attwood, Physicochemical Principles of Pharmacy, fourth edition, 2006, page 141.

[67] د. وفائي حقي، يحيى القدسي، كتاب الكيمياء العضوية (4)، المطيافية العضوية والاصطناع الكيميائي 2003 -2002، صفحة 380-388، منشورات جامعة دمشق.

[68] Peter R. Griffiths, James A. De Haseth, Fourier Transform Infrared Spectrometry, Second Edition, 2007, 1-6.

[69] Tallman JF, Paul SM, Skolnick P, Gallager DW, Receptors for the age of anxiety: pharmacology of the benzodiazepines". Science (1980), 207, 274–81.